

**VŠB – Technická univerzita Ostrava**

**Fakulta elektrotechniky a informatiky**

**DISKRIMINAČNÍ ANALÝZA JAKO NÁSTROJ PRO  
HODNOCENÍ CHIRURGICKÝCH RIZIK**

**Dizertační práce**

**Studijní obor:** Výpočetní a aplikovaná matematika

**Školitel:** Prof. Ing. Radim Briš, CSc.

**Doktorandka:** Marcela Rabasová

**Ostrava, 2012**



## Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora: Marcela Rabasová

Název dizertační práce: Diskriminační analýza jako nástroj pro hodnocení chirurgických rizik

Doctoral thesis title: Discriminant analysis as a tool for surgical risks assessment

Studijní program: P1807 - Informatika, komunikační technologie a aplikovaná matematika

Studijní obor: 1103V036 - Výpočetní a aplikovaná matematika

Školitel: prof. Ing. Radim Briš, CSc.

Rok obhajoby: 2012

Klíčová slova: kolorektální chirurgie, diskriminační analýza, predikční modely, analýza přežití, skórovací systémy

Keywords: colorectal surgery, discriminant analysis, prediction models, survival analysis, score systems



## **Poděkování**

Ráda bych tímto poděkovala svému školiteli prof. Ing. Radimu Brišovi, CSc., za odborné vedení, neocenitelnou podporu a za rady a péči, které mi věnoval během celého mého doktorandského studia. Mé poděkování přísluší rovněž MUDr. Lubomíru Martínkovi, Ph.D., z Fakultní nemocnice Ostrava za poskytnutá data a za cenné podněty a konzultace. V neposlední řadě pak děkuji své rodině za trpělivost a podporu během studia.

## **Prohlášení doktorandky**

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala sama, pod odborným vedením prof. Ing. Radima Briše, CSc., a že jsem uvedla všechny použité zdroje a literaturu.

Datum: 25.5.2012

Podpis:



# Obsah:

<b>Abstrakt.....</b>	<b>9</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>10</b>
<b>1 Úvod.....</b>	<b>11</b>
1.1 Cíle dizertační práce .....	12
<b>2 Obecné aspekty kolorektální chirurgie.....</b>	<b>15</b>
2.1 Laparoskopická chirurgie.....	15
2.2 Porovnání laparoskopické chirurgie s otevřenou.....	16
<b>3 Skórovací systémy v chirurgické praxi.....</b>	<b>19</b>
3.1 Skórovací systém POSSUM .....	19
3.2 Tendenční skóre .....	21
<b>4 Analýza přežívání.....</b>	<b>23</b>
4.1. Doba přežití.....	23
4.2. Cenzorování.....	23
4.3. Funkce přežití.....	25
4.4. Hazardní funkce.....	26
4.5. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití.....	27
4.6. Log-rank test, Breslowův test.....	28
<b>5 Diskriminační analýza.....</b>	<b>31</b>
5.1 Deskriptivní diskriminační analýza .....	31
5.2 Predikční diskriminační analýza .....	34
5.2.1 Statistické rozhodovací funkce.....	35
5.2.2 Metody predikční diskriminační analýzy.....	36
5.2.2.1 Logistická regrese.....	36
5.2.2.2 Normální diskriminační analýza.....	40
5.2.2.3 Směs normálních rozdělení.....	45
5.2.2.4 Souvislosti mezi jednotlivými modely.....	47
5.2.3 Vyhodnocení účinnosti diskriminace.....	47
<b>6 Statistické vyhodnocení analyzovaného datového souboru.....</b>	<b>49</b>
6.1 Popis datového souboru .....	49
6.2 Predikce morbidit kolorektálních operací pomocí rekalibrovaného modelu POSSUM .....	50
6.2.1 Struktura datového souboru.....	51
6.2.2 Výsledky analýzy.....	51
6.2.3 Shrnutí.....	52
6.3 Užití diskriminační analýzy k nalezení rizikových faktorů konverze a k vytvoření modelu pro její predikci.....	53

6.3.1 Úprava datového souboru před analýzou.....	53
6.3.2 Nalezení rizikových faktorů konverze metodou FDA.....	54
6.3.3 Vytvoření statistického modelu pro predikci konverze .....	56
6.3.3.1 Model logistické regrese.....	56
6.3.3.2 Model normální diskriminační analýzy.....	58
6.3.3.3 Aplikace tendenčních skóre.....	59
6.3.4 Shrnutí.....	61
6.4 Porovnání dlouhodobého přežívání otevřených a laparoskopických operací kolorekta.....	62
6.4.1 Popis analyzovaného souboru.....	63
6.4.2 Vyhodnocení výsledků operací v oblasti kolon.....	63
6.4.3 Vyhodnocení výsledků operací v oblasti rekta.....	67
6.4.4 Shrnutí.....	70
<b>7 Závěr.....</b>	<b>71</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>73</b>
<b>Literatura a odkazy.....</b>	<b>75</b>
<b>Odborná činnost doktorandky.....</b>	<b>82</b>



# Abstrakt

Tato dizertační práce se zabývá analýzou výsledků kolorektálních operací, které byly v letech 2001-2009 provedeny ve Fakultní nemocnici Ostrava. Jako hlavní nástroj pro statistické vyhodnocení těchto medicínských dat byly použity metody diskriminační analýzy. Práce se věnuje jak podrobnému popisu těchto metod, tak jejich použití v těchto konkrétních případech:

- ≡ predikce pooperačních komplikací (morbidity) u otevřené operační techniky,
- ≡ predikce konverze u laparoskopické operační techniky,
- ≡ nalezení rizikových faktorů konverze,
- ≡ porovnání otevřené a laparoskopické operační techniky z hlediska dlouhodobého přežívání.

Práce je členěna do devíti kapitol. První kapitola přináší stručné obeznámení s cíli dizertační práce a s řešenou problematikou z medicínského a statistického hlediska. Druhá kapitola se věnuje podrobnějšímu popisu operačních technik, používaných v kolorektální chirurgii, a jejich obecnému srovnání. Kapitola 3 představuje princip skórovacích systémů, které slouží k zajištění objektivitu výsledků v nerandomizovaných lékařských studiích. Detailně pak byl popsán skórovací systém POSSUM a systém tendenčních skóre, které byly použity v této práci. Náplní čtvrté kapitoly je popis základních principů analýzy přežívání, zejména pak Kaplan-Meierovy metody, která byla použita pro porovnání doby přežívání laparoskopických a otevřených operací kolorekta. Kapitola 5 je uceleným přehledem nejčastěji používaných diskriminačních metod - metody normální diskriminační analýzy, logistické regrese a směsi normálních rozdělení. Výsledky analýz, které byly provedeny na zdrojových datech aplikací zmíněných metod, jsou uvedeny v Kapitole 6. Kapitola 7 pak přináší závěrečné shrnutí.

# Abstract

This doctoral thesis deals with an analysis of colorectal operations results. These operations were carried out at the Faculty Hospital Ostrava from 2001 to 2009. Discriminant analysis methods were used as the main tool for statistical assessment of the medical data. The thesis is dedicated to a detailed description of these methods as well as to their use in the following cases:

- ≡ prediction of postoperative complications (morbidity) with open operation technique,
- ≡ prediction of conversion of laparoscopic to open colorectal surgery,
- ≡ identifying important risk factors associated with conversion,
- ≡ comparison of open and laparoscopic operation techniques with the view of long-term survival.

This work is divided into nine chapters. The first chapter provides a brief introduction to the goals of the thesis and to problems being investigated from medical and statistical point of view. The second chapter is aimed at a detailed description of the operation techniques that are used in colorectal surgery and at their comparison in general. Chapter 3 presents the principles of scoring systems that are used in non-randomized medical studies to ensure objectivity of the results. Scoring system POSSUM and propensity score system, which were used in this work, were described in detail. The content of the fourth chapter is a description of the main principles of survival analysis, particularly the Kaplan-Meier method, which was used to compare survival times of laparoscopic and open colorectal surgery. Chapter 5 is a comprehensive overview of the most frequently used discriminant methods - normal discriminant analysis, logistic regression and mixtures of multivariate normal distributions. Discriminant analysis methods were applied to the source data file and the results of the analyses are performed in Chapter 6. Chapter 7 brings the final summary.

# 1 Úvod

Analýza medicínských dat je frekventovaný problém, jehož řešení je často velmi náročné. Zpracováváný datový soubor bývá zdrojem mnoha, většinou skrytých, informací, které lze získat jen při správné aplikaci moderních statistických postupů a za úzké spolupráce s lékaři. Získané výsledky pak mohou výrazně přispět k optimalizaci léčby a snížení rizik nejruznějších komplikací a přispět tak ke zlepšení kvality života lidského jedince. Tato práce se věnuje statistickému vyhodnocení dat, pocházejících z chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava. Jedná se o údaje 1175 pacientů, kteří zde v letech 2001-2009 podstoupili operaci v oblasti kolorekta.

**Kolorektální chirurgie** je oblast chirurgie, zabývající se chorobami tlustého střeva (**colon**) a konečníku (**rectum**). Významnou část těchto onemocnění tvoří kolorektální karcinom (v analyzovaném souboru bylo pacientů s touto diagnózou celkem 967, což činí 82%), jen menší část zaujímají benigní onemocnění.

Chirurgické zákroky v oblasti kolorekta se v současnosti provádí dvěma způsoby - otevřeně nebo laparoskopicky. Každá z těchto metod má své výhody i nevýhody a jejich porovnání bývá častým předmětem lékařských studií. **Laparoskopická chirurgie** je obecně spojována s menším operačním stresem, lepším pooperačním průběhem, rychlejší rekonvalescencí, menším výskytem některých pooperačních komplikací a lepším kosmetickým efektem. Existují však i rizika, která s sebou tato metoda přináší, jako například negativní vliv **kapnoperitonea** (naplnění dutiny břišní oxidem uhličitým), extrémního polohování některých pacientů a možného prodloužení operačního času. Další komplikace mohou nastat v souvislosti s konkrétní diagnózou nebo s individuálními riziky jednotlivých pacientů a také kvůli případné **konverzi**, což je změna již započatého laparoskopického výkonu na otevřený. Podle některých studií je totiž konverze spojována s horšími dlouhodobými výsledky, zejména co se týče dlouhodobého přežívání. Zmíněná rizika pak mohou u některých predisponovaných nebo předoperačně oslabených pacientů převážit potenciální výhody laparoskopických technik, a to zejména u rozsáhlejších výkonů.

Je zřejmé, že snahou chirurgů je vybrat pro konkrétního pacienta podstupujícího kolorektální operaci takovou operační metodu, u které se dají předpokládat co nejlepší výsledky. K tomuto rozhodování může napomoci například porovnání výsledků a úspěšnosti jednotlivých operačních technik v minulosti. Další pomůckou mohou být inovované predikční modely, které pro konkrétního pacienta určí riziko pooperační morbiditu resp. konverze a také zjištění, které faktory tuto morbiditu resp. konverzi ovlivňují.

Ve většině současných prací zaměřených na chirurgii kolorekta je laparoskopická operační technika vyhodnocována jako lepší než otevřená ve smyslu příznivějšího pooperačního průběhu, nižší pooperační morbiditě a nižší nebo stejné mortalitě. Získané výsledky však vychází pouze ze zkušeností jednotlivých center, specializovaných na laparoskopickou chirurgii, a jejich zobecnění je problematické, neboť se v nich odráží specifická tato pracovišť i operovaných skupin pacientů.

Spolehlivost nejrozličnějších predikčních modelů tak může být v různých oblastech světa různá, mění se přinejmenším v závislosti na úrovni zdravotní péče a zdravotního stavu populace, ale také podle specifické skupiny pacientů, na které je model aplikován. Nezbytnou podmínkou užití těchto výsledků je tedy kontinuální akumulace dat, ověřování spolehlivosti jednotlivých systémů a jejich aktualizace spojená s eventuální remodelací či rekalicací matematických modelů.

Jako optimální nástroj pro řešení zmíněných problémů se jeví **diskriminační analýza**. Jedná se o vícerozměrnou statistickou metodu, která se používá v případě, kdy je zpracováván soubor členěn do dvou nebo více skupin, přičemž vlastnosti každé jednotky souboru jsou popsány hodnotami několika nezávislých veličin. Diskriminační analýza má dvě základní funkce. Umožňuje jednak vyhodnotit, jakou mají sledované veličiny schopnost odlišit od sebe jednotky jednotlivých skupin (tzv. **deskriptivní diskriminační analýza**), a také sestavit klasifikační pravidlo pro zařazení jednotek s neznámou skupinovou příslušností (tzv. **predikční diskriminační analýza**).

Diskriminační analýza je dnes již běžnou součástí lékařských studií, zaměřených na porovnání výsledků dvou nebo více léčebných metod, na predikci možných komplikací a na nalezení rizikových faktorů, které mají na tyto komplikace vliv.

## 1.1 Cíle dizertační práce

Hlavním cílem této dizertační práce je aplikace vyspělých statistických metod, jako je diskriminační analýza, na aktuální lékařská data, v souvislosti s vyhodnocením a omezením operačních rizik a nežádoucích pooperačních komplikací, což konkrétně představuje:

1. zvládnutí počítačové implementace moderních diskriminačních metod a jejich použití pro účely vyhodnocení operačních rizik v kontextu se dvěma typy kolorektálních operací,
2. rekalicace modelu POSSUM pro predikci morbiditě otevřených operací kolorekta,

3. vytvoření statistického modelu pro predikci konverze laparoskopických operací kolorekta,
4. nalezení a statistické vyhodnocení rizikových faktorů konverze,
5. porovnání dlouhodobého přežívání otevřených a laparoskopických operací kolorekta.

Dalším cílem práce je vytvoření uceleného přehledu nejčastěji používaných diskriminačních metod včetně vyjádření souvislostí mezi nimi. Řešena bude rovněž otázka volby nejvhodnějšího modelu pro danou datovou situaci.



## 2 Obecné aspekty kolorektální chirurgie

Chirurgické zákroky v oblasti tlustého střeva a konečníku lze obecně provádět **otevřenou** (klasickou) nebo **laparoskopickou** (miniinvazivní) technikou. Při porovnávání jejich výsledků se můžeme řídit různými hledisky. Patří sem například výskyt pooperačních komplikací (**morbidita**), úmrtnost (**mortalita**), **délka přežívání**, ale mohou nás zajímat i některé méně závažné aspekty, jako je například kosmetický efekt nebo délka hospitalizace. Jelikož však v chirurgii kolorekta převažují výkony pro maligní onemocnění, nejpodstatnější zde budou výsledky týkající se samotného přežívání, jeho délky a kvality.

### 2.1 Laparoskopická chirurgie

U laparoskopických výkonů nedochází k otevření břišní dutiny klasickým řezem, jen několika otvory se pomocí trokarů do dutiny břišní zavedou nástroje, zdroj světla a kamera spojená s televizní obrazovkou a videem. Operátor sleduje televizní obrazovku a pomocí nástrojů, které ovládá mimo břišní dutinu, provádí příslušný výkon (viz Obrázek 2.1). Dokonalý peroperační přehled v dutině břišní je zajištěn jejím umělým naplněním oxidem uhličitým (tzv. **kapnoperitoneem**). Plyn zaváděný insuflátorem nadzvedává břišní stěnu a vytváří místo pro volný pohyb laparoskopických nástrojů.



Obrázek 2.1. Laparoskopická operace v oblasti dutiny břišní (Zdroj: [1])

První zprávy o laparoskopické chirurgii pochází z počátku 20.století. V roce 1901 provedl německý internista Georg Kelling první endoskopické vyšetření dutiny břišní u psa [2] a švédský chirurg Hans Christian Jacobaeus publikoval svou první zprávu o vyšetření dutiny břišní pacienta pomocí přímo zavedeného cystoskopu [3]. V raném období byla diagnostická i

terapeutická laparoskopie s výbornými výsledky využívána zejména v oblasti gynekologie. Většího rozmachu však miniinvazivní chirurgie doznala až v 80. letech, kdy Kurt Semm [4] provedl v roce 1981 první laparoskopickou appendektomii (chirurgické odstranění slepého střeva) a Phillip Mouret [5] v roce 1987 laparoskopickou cholecystektomii (chirurgické odstranění žlučníku). Prvními českými chirurgy, kteří provedli laparoskopickou cholecystektomii, byli v září 1991 chirurgové v Českých Budějovicích [6] a v listopadu 1991 chirurgové v Ostravě [7]. Počátek 90. let je pak charakterizován razantním nástupem miniinvazivních technik ve všech oblastech chirurgie, kolorektální chirurgii nevylímaje.

## 2.2 Porovnání laparoskopické chirurgie s otevřenou

**Obecně** je miniinvazivní chirurgie spojována s menším operačním stresem a příznivějším pooperačním průběhem, což v praxi znamená nižší spotřebu analgetik, rychlejší rekonvalescenci a kratší dobu hospitalizace a tím i nižší finanční náklady ve srovnání s otevřenou chirurgií. V některých případech hraje nezanedbatelnou roli i lepší kosmetický efekt. Na druhé straně existuje celá řada negativních faktorů, které s sebou použití laparoskopických technik přináší. Jsou to například možné komplikace při zakládání kapnoperitonea a zavádění prvního trokaru, kdy existuje riziko poranění velkých cév a dutých orgánů, rizika kapnoperitonea samotného, vliv extrémního polohování pacientů u některých typů operačních výkonů nebo také možné prodloužení operačního času.

V případě **kolorektální chirurgie** je ve většině současných prací laparoskopická operační technika vyhodnocována jako lepší než otevřená ve smyslu příznivějšího pooperačního průběhu, nižší pooperační morbidita a nižší nebo stejné mortality, viz např. [8-12]. Z nežádoucích aspektů laparoskopie stojí za zmínku možné negativní důsledky kapnoperitonea, popsané v [13-17]. Některé studie [8-10] rovněž uvádí delší operační časy laparoskopických operací ve srovnání s operacemi otevřenými, což je sice významný rizikový faktor, nicméně v žádné z těchto studií nebyla u laparoskopických operací prokázána statisticky významně vyšší morbidita nebo mortalita než u operací otevřených. V neposlední řadě je třeba zmínit riziko konverze, která většinou znamená delší operační čas, větší krevní ztrátu, častější pooperační komplikace a delší dobu hospitalizace, jak uvádí např. ([18], [19]). Někteří autoři připisují konvertovaným operacím i horší přežívání ([10], [18], [20], [21]). Odhalení rizikových faktorů konverze a pečlivý výběr pacientů vhodných pro laparoskopickou kolorektální chirurgii pak může vést k dalšímu zlepšení výsledků této operační metody.

Při porovnávání výsledků jednotlivých operačních technik a při modelování rizik chirurgických pacientů nachází široké uplatnění diskriminační metody. Jsou na nich založeny četné skórovací systémy, které se používají zejména v nerandomizovaných lékařských



studiích k zajištění objektivitu a spolehlivosti závěrů. Patří sem například skórovací systém **POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity)** [22] a systém tzv. **tendenčních skóre (propensity scores)** [23], které byly vyvinuty koncem minulého století a od té doby se rozšířily napříč celým spektrem lékařských studií. Na použití diskriminačních metod je rovněž založen například matematický model predikce konverze pro pacienty operované laparoskopicky v oblasti kolorekta, který byl vypracován a ověřen Tekkiseem a kol. [24]. V této dizertační práci byly diskriminační metody použity pro rekalibraci zmíněného modelu POSSUM, dále při porovnání dlouhodobého přežívání laparoskopických a otevřených operací kolorekta a také při tvorbě predikčního modelu pro predikci konverze kolorektálních operací a při určování jejich rizikových faktorů.



### 3 Skórovací systémy v chirurgické praxi

Krátkodobé výsledky různých operačních technik jsou v literatuře často uváděny formou procentuálně vyjádřené morbidit a mortality. Porovnání takovýchto výsledků u různých operačních technik nebo mezi jednotlivými pracovišti event. chirurgy však může být zavádějící, protože nezohledňuje případnou odlišnost porovnávaných souborů v celé řadě důležitých charakteristik (tzv. „**case mix**“). Nemůžeme například o léčbě, která je lékaři upřednostňována u pacientů s pokročilým stádiem onemocnění, tvrdit, že je horší než léčba jiná, používaná zejména v raných stádiích tohoto onemocnění, jen proto, že vykazuje vyšší procentuální morbiditu.

Jednou z možností, jak objektivně porovnat morbiditu a časnou mortalitu, je hodnotit výsledky v souvislosti s individuálními riziky jednotlivých pacientů. Srovnání skutečné morbidit (mortality) a morbidit (mortality) predikované sofistikovaným matematickým modelem, který zohledňuje rizikové faktory jednotlivých pacientů, pak může být funkčním nástrojem pro objektivní hodnocení a porovnání dosažených výsledků. Předpokladem tohoto přístupu je robustní a verifikovaný matematický model využívající funkční skórovací systémy.

Skórovací systémy v chirurgii usilují o **kvantifikaci rizik** chirurgických pacientů. Jedná se zejména o stanovení pravděpodobnosti výskytu komplikací - morbidit, u konkrétního pacienta. Tyto systémy vychází z různých charakteristik odrážejících závažnost onemocnění a operačního výkonu a celkový zdravotní stav pacienta. Skóre vztahující se k individuálnímu pacientu určuje jeho individuální prognózu. Získaný výsledek tak může ovlivnit rozhodování o rozsahu vyšetření, způsobu a agresivitě léčby, rozsahu výkonu a předoperační přípravě a podílet se takto na racionalizaci nákladů. Mezi nejpraktičtější a nejrozšířenější skórovací systémy používané v běžné chirurgické praxi patří systém **POSSUM** a **tendenční skóre**.

#### 3.1 Skórovací systém POSSUM

Skórovací systém POSSUM vznikl z potřeby jednoduchého skórovacího systému, který by byl použitelný napříč celým spektrem chirurgických výkonů. Byl vyvinut Copelandem a kol. [22] počátkem 90. let minulého století. Původně sloužil jako nástroj pro porovnání výsledků mezi jednotlivými institucemi [25], ale jeho použití bylo později rozšířeno i na porovnání výsledků jednotlivých chirurgů ([26], [27]) a operačních technik ([12], [28]).

Na začátku bylo do studie zahrnuto 62 rizikových faktorů pooperační morbidit a

mortality, z nichž bylo diskriminační analýzou vybráno pouze 18 nejvýznamnějších, navzájem nezávislých faktorů, a to 12 faktorů souvisejících s fyziologickým stavem pacienta před operací (věk, kardiální příznaky, respirační příznaky, systolický krevní tlak, tepová frekvence, Glasgow coma score, hemoglobin, leukocyty, urea v séru, natrium v séru, kalium v séru, EKG) a 6 rizikových faktorů chirurgického výkonu (závažnost a rozsah operačního výkonu, vícečetné operace v posledních 30 dnech, krevní ztráta, kontaminace peritoneální dutiny, přítomnost malignity, naléhavost operace). Každému z těchto faktorů, které významně ovlivňují pooperační morbiditu a mortalitu, jsou přiřazeny hodnoty 1, 2, 4 nebo 8, podle stupně rizikovosti (viz Tabulka 3.1 a Tabulka 3.2). Součtem hodnot prvních 12 faktorů se získá tzv. **fyziologické skóre** (physiological score, *PS*) pacienta, součet hodnot zbývajících 6 faktorů tvoří tzv. **operační skóre** (operative score, *OS*) pacienta.

Logistickou regresí pak bylo vyjádřeno riziko morbidity *R* následovně:

$$\ln \frac{R}{1-R} \cong 5,91 + 0,16 \cdot PS + 0,19 \cdot OS, \quad (3.1)$$

kde *PS* je fyziologické skóre a *OS* operační skóre pacienta. Parametry fyziologického skóre se vztahují k okamžiku přijetí pacienta nebo k okamžiku bezprostředně před operací, operační skóre je doplněno po zákroku. Potřebná data jsou lehce dostupná a ve většině případů je lze získat i retrospektivně. Vypočtená hodnota - predikovaná morbidita, pak může být porovnána se skutečnou. POSSUM nezahrnuje takové faktory, jako např. rozdíly mezi jednotlivými chirurgy nebo anesteziology, ale je právě jedním z cílů tohoto systému na tyto rozdíly poukázat.

Tabulka 3.1. Operační skóre

OPERAČNÍ SKÓRE	Skóre			
	1	2	4	8
<b>Závažnost a rozsah operačního výkonu</b>	malý	střední	velký	komplexní, rozsáhlý
<b>Vícečetné operace (v posledních 30 dnech)</b>	1		2	> 2
<b>Celková ztráta krve (ml)</b>	≤ 100	101-500	501-999	≥ 1000
<b>Kontaminace peritoneální dutiny</b>	žádná	minimální (serózní)	lokálně hnis	volný střevní obsah, hnis, krev
<b>Přítomnost malignity</b>	žádná	jen primární	pozitivní uzliny	vzdálené metastázy
<b>Naléhavost operace</b>	elektivní		naléhavá, je možná příprava > 2hod, operace do 24 hod od přijetí	naléhavá, výkon je nutný do méně než 2 hod

Tabulka 3.2. Fyziologické skóre

FYZIOLOGICKÉ SKÓRE	Skóre			
	1	2	4	8
Věk (roky)	≤ 60	61-70	≥ 71	
Kardiální příznaky	bez selhávání	diuretika, digoxin, steroidy, terapie anginy pectoris nebo hypertenze	periferní otoky, warfarin,	zvýšený jugulární tlak
Rentgen srdce a plic			hraniční kardiomegalie	kardiomegalie
Respirační příznaky	bez dušnosti	námahová dušnost	hraniční dušnost (jedno patro)	klidová dušnost, (≥ 30/min)
Rentgen plic		mírná CHOPCH	střední CHOPCH	fibroza nebo konsolidace
Systolický krevní tlak (mm Hg)	110-130	131-170 100-109	≥ 171 90-99	≤ 89
Tepová frekvence (minutová)	50-80	81-100 40-49	101-120	≥ 121 ≤ 39
Glasgow coma score	15	12-14	9-11	≤ 8
Hemoglobin (g/l)	130-160	115-129 161-170	100-114 171-180	≤ 99 ≥ 181
Leukocyty ( $\cdot 10^{12}/l$ )	4-10	10,1-20,0 3,1-4,0	≥ 20,1 ≤ 3,0	
Urea v séru (mmol/l)	≤ 7,5	7,6-10	10,1- 15,0	≥ 15,1
Natrium v séru (mmol/l)	≥ 136	131-135	126-130	≤ 125
Kalium v séru (mmol/l)	3,5-5,0	3,2-3,4 5,1-5,3	2,9-3,1 5,4-5,9	≤ 2,8 ≥ 6,0
Elektrokardiogram	normální		fibrilace síní (60-90/min)	jiný abnormální rytmus, ≥ 5 extrasystol /min, Q vlny nebo změny ST/T vlny

### 3.2 Tendenční skóre

Tendenční skóre byly představeny Rosenbaumem a Rubinem [23] v roce 1983 a v posledních desetiletích se rozšířily napříč celým spektrem lékařských studií. Podrobným popisem jejich výpočtu a použití se zabývá například Adamina a kol. ve své práci z roku 2006 [29].

Tendenční skóre nachází v medicínských aplikacích uplatnění zejména v situacích, kdy porovnáváme výsledky dvou nebo více léčebných postupů v nerandomizovaných studiích.

Jedná se o studie, kde pacientům není určen léčebný postup náhodně, a které v praxi převažují, jak z etických tak z praktických důvodů. Je například zřejmé, že pacient podstupující kolorektální operaci, který je mladý, jinak zdravý a jeho onemocnění je v počátečním stádiu, bude operován laparoskopicky mnohem pravděpodobněji než pacient v pokročilém věku, s pokročilým stádiem téhož onemocnění, pro kterého bude vhodnější otevřená operační technika. Může se tak stát, že ve skupině pacientů léčených metodou A je větší podíl rizikových pacientů, než je tomu u metody B, a při porovnání výsledků těchto metod z hlediska pooperační morbidita (komplikací), mortality (úmrtí) nebo pooperačního přežívání bychom na tento fakt měli brát zřetel.

Jednou z možností, jak vyřešit problém „nesourodosti“ porovnávaných skupin pacientů, je přiřadit každému pacientu tzv. tendenční skóre, které vystihuje pravděpodobnost (tendenci) toho, že pacient bude léčen konkrétní metodou. Tato pravděpodobnost může záviset na mnoha faktorech, jako jsou například věk, pohlaví, diagnóza, komorbidita, počet předchozích operací a podobně. K výpočtu tendenčních skóre se používá logistická regrese. Zmíněné faktory, které mohou ovlivnit výběr léčebné metody, mají přitom funkci nezávislých proměnných, léčebná metoda samotná představuje závislou proměnnou. Každému pacientu je vytvořeným logistickým modelem vypočtena pravděpodobnost, že bude léčen konkrétní metodou (jeho tendenční skóre), a z původního nerandomizovaného výběru se provede výběr užší, ve kterém jsou zastoupeni pouze ti pacienti, kteří mají v druhé skupině vhodný protějšek - pacienta se stejným skóre. To znamená, že pacient léčený metodou A je porovnáván s pacientem, který měl stejnou šanci být léčen metodou A, ale ve skutečnosti byl léčen metodou B. Aplikace tendenčních skóre tak zajistí alespoň jistý stupeň randomizace a eliminuje vliv přidružených faktorů na výsledky analýzy.

## 4 Analýza přežívání

Cílem této kapitoly je představit základní principy metody, která nám umožní porovnat dobu přežívání laparoskopických a otevřených operací kolorekta.

**Analýza přežívání (survival analysis)** je soubor statistických metod určených k analýze dat, kde hlavním předmětem našeho zájmu je doba do výskytu určité události. Problém analyzovat čas do výskytu nějaké události se objevuje velice často, a to nejen v oblasti medicíny, ale i v mnoha jiných odvětvích lidské činnosti, jako je například biologie, epidemiologie, ekonomie, sociologie, inženýrství a mnohé další. Statistický aparát prezentovaný v této kapitole lze aplikovat ve všech zmíněných případech, naše pozornost se však soustředí převážně na jeho využití v oblasti medicínské.

Počátky analýzy přežívání spadají do 17. století a jsou spojeny se zpracováním demografických tabulek. Většího rozmachu se tato metoda dočkala ve století dvacátém, zejména po skončení 2. světové války. Její principy jsou detailně popsány například v ([30], [31], [32]), my se zaměříme pouze na stručný popis základních pojmů a postupů, vedoucích k porovnání doby přežívání dvou různých operačních technik.

### 4.1. Doba přežití

Jelikož ve svých počátcích se analýza přežívání orientovala převážně na odhad očekávané doby do výskytu události, kterou bylo úmrtí pacienta, vžil se pro tuto dobu název **doba přežití**. Tento název se přitom užívá i v případech, kdy předmětem našeho zájmu je doba do výskytu jiné události, než je úmrtí. V případě pacienta to může být například doba do propuknutí choroby, výskytu infekce, relapsu a podobně, ale nemusí to být jen událost, která je vnímána negativně, může se jednat například o dobu do začátku působení podaného léku. (V technické praxi to pak může být například doba do poruchy přístroje nebo nějaké součástky. V tomto případě se místo pojmu analýza přežívání užívá spíše označení teorie spolehlivosti.) Pro náhodnou veličinu určující dobu přežití budeme používat označení  $T$ .

### 4.2. Cenzorování

Lékařské studie zabývající se analýzou přežívání jsou v praxi většinou ukončeny dříve, nežli u všech subjektů (pacientů) sledovaná událost nastane. Existují rovněž pacienti, kteří studii z nejrůznějších důvodů opustí ještě před jejím ukončením. Tyto pacienty ale nechceme

ze studie vyřadit, protože i oni přináší o zkoumané době do nastoupení události cennou informaci. Jestliže tedy u ostatních pacientů máme k dispozici dobu do výskytu sledované události, u těchto pacientů zaznamenáme dobu, po kterou setrvali ve studii, aniž by u nich sledovaná událost nastala, a tato **pozorování** označíme jako **cenzorovaná**.

Obecně je zvykem o **cenzorování** hovořit tehdy, jsou-li údaje o době do výskytu události nekompletní. Výše popsaná situace odpovídá tzv. cenzorování zprava, které se v medicínských studiích vyskytuje nejčastěji. V praxi se pak setkáváme celkem se třemi typy cenzorování:

1. **Cenzorování zprava (right censoring)** – nastává v případě, kdy k neúplnosti informace o době do výskytu události dochází na pravé straně časového intervalu. To znamená, že pozorování objektu začne v předem definovaném čase a je ukončeno dříve, než sledovaná událost vůbec nastane. Je-li například předmětem našeho zájmu doba do úmrtí pacienta po prodělané operaci, může se stát, že se někteří pacienti ze studie vytráť ještě před jejím ukončením (například se odstěhují) nebo v době ukončení studie zůstávají stále naživu. U takových pacientů pak máme k dispozici pouze datum poslední kontroly, na které ještě žili, skutečnou délku jejich přežívání však neznáme.
2. **Cenzorování zleva (left censoring)** – nastává v případě, kdy k neúplnosti informace o době do výskytu události dochází na levé straně časového intervalu, to znamená, že sledovaná událost nastala ještě před zahájením experimentu. Například u HIV infikované osoby pozorování začíná až po prvním pozitivním testu, avšak přesnou dobu napadení virem neznáme.
3. **Intervalové cenzorování (interval censoring)** – je kombinací obou předchozích typů. Zde dochází k neúplnosti informace o době do výskytu události na obou stranách časového intervalu. Typickým příkladem může být situace, kdy u drogově závislých pacientů sledujeme, v jaké době po absolvování léčby u nich dochází k recidivě. Jestliže jsou tito pacienti kontrolováni v pravidelných tříměsíčních intervalech a recidiva je zjištěna až na čtvrté kontrole, znamená to, že doba, kdy začal pacient znovu užívat drogy je někde mezi 9. a 12. měsícem.

Jelikož se v naší studii vyskytují pouze data cenzorovaná zprava, omezíme se v dalším výkladu pouze na tento typ cenzorování.



### 4.3. Funkce přežití

V medicínských studiích jsou u analýzy přežívání hlavním předmětem zájmu informace o době přežití. Může nás například zajímat, zda existují významné rozdíly v době přežívání mezi dvěma či více skupinami pacientů (např. mužů a žen nebo mezi skupinami pacientů léčených různými metodami). Dále můžeme zkoumat závislost doby přežití na určitých proměnných, jakými jsou např. věk pacienta, dávka podaného léku a podobně. Všechny tyto informace lze získat, pokud se nám podaří odhadnout rozdělení náhodné veličiny  $T$ , určující dobu přežití.

K popisu pravděpodobnostního rozdělení náhodné veličiny  $T$ , o které předpokládáme, že je spojitá, slouží její distribuční funkce  $F$  definovaná vztahem

$$F(t) \equiv P(T \leq t)$$

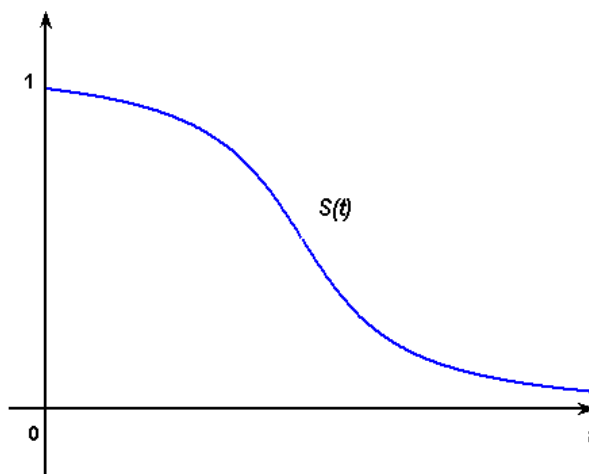
a hustota pravděpodobnosti  $f$ , pro kterou platí

$$f(t) \equiv F'(t).$$

V analýze přežívání se pro popis doby přežití zavádí ještě tzv. **funkce přežití (survival function)**, kterou značíme  $S$  a definujeme následovně:

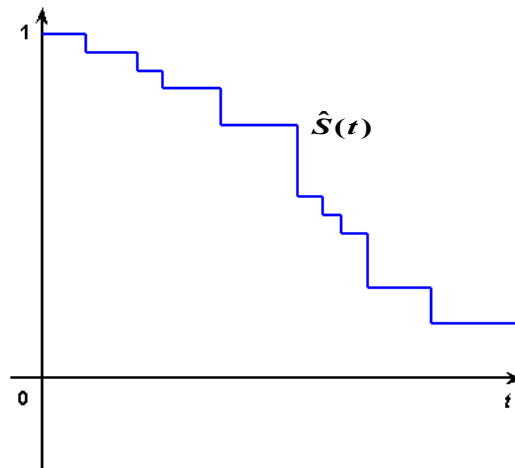
$$S(t) \equiv 1 - F(t) \equiv P(T > t).$$

Hodnota této funkce v bodě  $t$  tedy určuje pravděpodobnost, že doba přežití  $T$  přesáhne hodnotu  $t$ . Funkce přežití je definovaná na intervale  $[0, \infty)$ , na kterém je spojitá a nerostoucí, přičemž  $S(0) \equiv 1$  a  $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) \equiv 0$ . Její graf, nazývaný též **křivka přežití**, má typický průběh, který je znázorněn na Obrázku 4.1.



Obrázek 4.1. Křivka přežití

V praxi však odhadujeme funkci přežití z reálných dat, kde náhodná veličina  $T$  má diskrétní charakter. Odhadem křivky přežití pak není křivka hladká, nýbrž křivka s charakteristickým „schodovým“ tvarem, jak ukazuje příklad na Obrázku 4.2.



Obrázek 4.2. Odhad křivky přežití

#### 4.4. Hazardní funkce

Další důležitou charakteristikou, užívanou v analýze přežívání, je **hazardní funkce** (**hazard function**), která bývá v české literatuře někdy nazývána také rizikem resp. rizikovou funkcí. Tato funkce je definována předpisem

$$h(t) \equiv \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t \mid T \geq t)}{\Delta t}. \quad (4.1)$$

Z definice je patrné, že hodnota hazardní funkce v konkrétním čase  $t$  představuje podmíněnou pravděpodobnost toho, že sledovaná událost (např. úmrtí) nastane v časovém intervalu  $\langle t, t + \Delta t \rangle$  za předpokladu, že do okamžiku  $t$  tato událost ještě nenastala, přičemž tato pravděpodobnost je vztažena k nekonečně malé hodnotě  $\Delta t$ . Jde tedy o jakési "okamžité riziko" výskytu sledované události v čase  $t$ .

Vztah mezi hazardní funkcí  $h$  a funkcí přežití  $S$  lze odvodit pomocí známého vzorce pro výpočet podmíněné pravděpodobnosti:

$$P(A \mid B) \equiv \frac{P(A \cap B)}{P(B)}.$$

Dosazením tohoto vzorce do (4.1) dostáváme

$$h(t) \equiv \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t)}{\Delta t \cdot P(T \geq t)} \equiv \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t \cdot S(t)} \equiv \frac{F'(t)}{S(t)} \equiv \frac{S'(t)}{S(t)},$$

mezi funkcemi  $h$  a  $S$  tedy platí následující vztahy:

$$h(t) \equiv -(\ln S(t))',$$

$$S(t) \equiv e^{-\int_0^t h(u) du}.$$

Funkce  $H$  definovaná jako

$$H(t) \equiv \int_0^t h(u) du$$

se nazývá **kumulativní hazardní funkce (cumulative hazard function)** a funkci přežití lze pomocí této funkce vyjádřit jako

$$S(t) \cong e^{-H(t)}.$$

## 4.5. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití

Mezi nejznámější neparametrické metody pro výpočet odhadu funkce přežití patří tzv. **Kaplan-Meierova metoda** ([30], [32]). Pro její odvození zavedme následující označení:

- $t_1 < t_2 < t_3 < \dots$  - cenzorované i necenzorované doby do výskytu události,
- $t_0 = 0$  - začátek studie,
- $t_k$  - konec studie,
- $d_i$  - počet necenzorovaných výskytů události v čase  $t_i$ ,  $i = 0, \dots, k$ ,
- $c_i$  - počet cenzorovaných výskytů události v čase  $t_i$ ,  $i = 0, \dots, k$ ,
- $n_i$  - počet objektů setrvávajících ve studii v čase  $t \in (t_{i-1}, t_i)$ ,  $i = 1, \dots, k$ ,
- $n_0$  - počet objektů na začátku studie.

Zřejmě platí, že  $d_0 = 0$ ,  $c_0 = 0$ ,  $n_i = n_{i-1} - d_{i-1} - c_{i-1}$ .

Funkce přežití  $S$  je definována vztahem  $S(t) \cong P(T \geq t)$ . Hodnotu této funkce v okamžiku  $t_i$  lze z reálných dat odhadnout pomocí podmíněné pravděpodobnosti jako

$$P(T \geq t_i) \cong P(T \geq t_i | T \geq t_{i-1}) \cong P(T \geq t_{i-1}).$$

Přepíšeme-li podle stejného pravidla i  $P(T \geq t_{i-1})$ , dostáváme

$$P(T \geq t_i) \cong P(T \geq t_i | T \geq t_{i-1}) \cong P(T \geq t_{i-1} | T \geq t_{i-2}) \cong P(T \geq t_{i-2})$$

a analogicky můžeme pokračovat až do obdržení vztahu

$$P(T \geq t_i) \cong P(T \geq t_i | T \geq t_{i-1}) \cong P(T \geq t_{i-1} | T \geq t_{i-2}) \cong \dots \cong P(T \geq t_0), \quad (4.2)$$

s jehož pomocí již vypočteme pravděpodobnost  $P(T \geq t_i)$  snadno, neboť

$$P(T \geq t_i | T \geq t_{i-1}) \cong 1 \cong \frac{d_i}{n_i}, \quad i = 1, \dots, k$$

a  $P(T \geq t_0) \cong 1$ , jelikož pacienti, kteří by byli v čase  $t_0$  již po smrti, do studie logicky nezařazujeme. Vztah (4.2) tedy můžeme zapsat jako

$$P(T \geq t_i) \cong \prod_{j=1}^i \frac{n_j \cong d_j}{n_j}, \quad i = 1, \dots, k$$

a pro Kaplan-Meierův odhad funkce přežití dostáváme vzorec

$$\hat{S}(t) \cong \prod_{t_i \leq t} \frac{n_i \cong d_i}{n_i}, \quad t \in \langle t_0, t_k \rangle. \quad (4.3)$$

Kaplan-Meierova křivka přežití má pak typický schodový graf (viz Obrázek 4.2), jelikož v každém intervalu  $\langle t_i, t_{i+1} \rangle$ ,  $i = 0, \dots, k-1$ , má konstantní průběh s hodnotou  $P(T \geq t_i)$ .

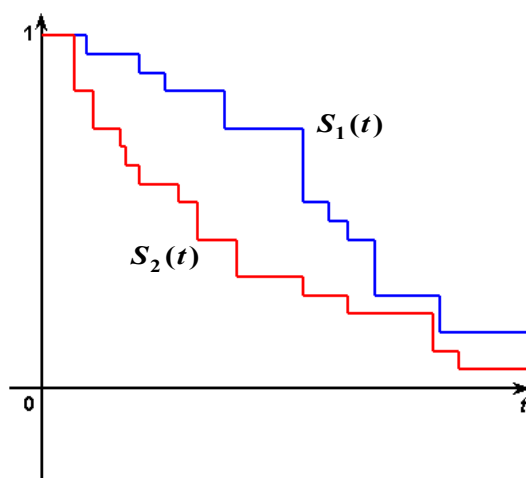
Z grafu lze tedy vyčíst pravděpodobnost přežití v každém časovém okamžiku  $t \in \langle t_0, t_k \rangle$ .

Rozptyl odhadu  $\hat{S}$  daného vzorcem (4.3) počítáme nejčastěji podle vzorce

$$\text{Var} \hat{S}(t) \cong \hat{S}(t)^2 \cong \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)},$$

známého pod názvem **Greenwoodova formule**.

Chceme-li porovnat dvě skupiny pacientů podrobujících se dvěma různým léčebným metodám z hlediska přežití, začínáme většinou vizuálním porovnáním křivek přežití, sestavených pro obě skupiny. Větší mezery mezi křivkami ve vertikálním směru znamenají, že pro daný časový okamžik má jedna skupina výrazně větší podíl přeživších pacientů než druhá. Bude-li křivka příslušná první skupině ležet téměř celá nad druhou, jak je znázorněno na Obrázku 4.3., lze předpokládat, že první léčebná metoda přináší z hlediska přežívání lepší výsledky. Je-li tento rozdíl statisticky významný však musíme ověřit pomocí vhodného statistického testu, mezi které patří například **log-rank test**, někdy též nazývaný **Mantel-Coxův test** ([30], [33], [34]), nebo **zobecněný Wilcoxonův test**, známý pod názvem **Breslowův test** ([30], [35], [36]).



Obrázek 4.3. Odhady křivek přežití pro dvě skupiny

#### 4.6. Log-rank test, Breslowův test

Existuje celá řada neparametrických testů, které umožňují porovnání dvou skupin, reprezentujících dva nezávislé výběry s daty cenzorovanými zprava, z hlediska délky přežívání. K nejznámějším a nejčastěji používaným patří log-rank test a Breslowův test.

Testové statistiky obou těchto testů vychází z kontingenční tabulky tvaru:

Tabulka 4.1. Tabulka pro testování shody křivek přežití pro dvě skupiny

Počet objektů:	Skupina 1	Skupina 0	Celkem
Necenzorovaných	$D_{1,i}$	$d_{0,i}$	$d_i$
Cenzorovaných	$n_{1,i} - d_{1,i}$	$n_{0,i} - d_{0,i}$	$n_i - d_i$
V riziku	$n_{1,i}$	$n_{0,i}$	$n_i$

kde

- $d_{1,i}$  - počet necenzorovaných výskytů události v čase  $t_i$ ,  $i = 0, \dots, k$  ve skupině 1,  
 $d_{0,i}$  - počet necenzorovaných výskytů události v čase  $t_i$ ,  $i = 0, \dots, k$  ve skupině 0,  
 $n_{1,i}$  - počet objektů skupiny 1 setrvávajících ve studii v čase  $t \equiv (t_{i=1}, t_i)$ ,  $i = 1, \dots, k$ ,  
 $n_{0,i}$  - počet objektů skupiny 0 setrvávajících ve studii v čase  $t \equiv (t_{i=1}, t_i)$ ,  $i = 1, \dots, k$ ,  
 $n_i$  - počet všech objektů setrvávajících ve studii v čase  $t \equiv (t_{i=1}, t_i)$ ,  $i = 1, \dots, k$ .

Nechť dále  $t_1 < t_2 < \dots < t_m$  značí necenzorované doby do výskytu události u obou skupin, seřazené vzestupně. Nulová hypotéza, že křivky přežití v obou skupinách se neliší, je u obou testů testována pomocí statistiky

$$Q \equiv \frac{\sum_{i=1}^m w_i (d_{1,i} - \hat{e}_{1,i})^2}{\sum_{i=1}^m w_i^2 \hat{v}_{1,i}},$$

kde

$$\hat{e}_{1,i} \equiv \frac{n_{1,i} d_i}{n_i}$$

je odhad očekávaného počtu výskytů události v čase  $t_i$  ve skupině 1,

$$\hat{v}_{1,i} \equiv \frac{n_{1,i} n_{0,i} d_i (n_i - d_i)}{n_i^2 (n_i - 1)}$$

je odhad rozptylu  $d_i$  a  $w_i$  jsou váhy, jejichž hodnoty jsou u každého testu jiné. Breslowův test počítá s hodnotami vah  $w_i = n_i$  a klade tak větší důraz na rozdíly mezi křivkami přežití na začátku sledovaného časového intervalu, na rozdíl od log rank testu, u kterého  $w_i = 1$ . V obou případech má testová statistika  $Q$  rozdělení chí-kvadrát s jedním stupněm volnosti, a to za předpokladu, že platí nulová hypotéza, výskyt cenzorování nezávisí na skupinové příslušnosti a rozsahu výběru je dostatečně velký.



## 5 Diskriminační analýza

**Diskriminační analýza (discriminant analysis, DA)** ([37], [38], [39], [40]) je statistická metoda sloužící k vyhodnocování vícerozměrných dat. Předpokládejme, že vícerozměrný náhodný výběr o rozsahu  $n$  se (stejně jako základní soubor, ze kterého pochází) rozpadá do  $H$  skupin a že každá jednotka souboru je charakterizována hodnotami  $p$  náhodných veličin. Příslušnost jednotlivých pozorování ke skupině nechť určuje hodnota alternativní či vícehodnotové nominální proměnné, kterou nazýváme třídícím kritériem. Jestliže se prokáže (např. analýzou rozptylu), že mají sledované náhodné veličiny v jednotlivých skupinách prokazatelně odlišnou úroveň, může nás zajímat, nakolik tyto veličiny ovlivňují příslušnost jednotky ke skupině. Diskriminační analýzu lze tedy použít jako vícerozměrný popisný nástroj pro vyjádření rozdílů mezi skupinami s ohledem na vektor  $p$  náhodných veličin. Je-li cílem našich zájmů právě toto odlišení (separace) jednotlivých skupin, hovoříme o tzv. **deskriptivní diskriminační analýze (descriptive discriminant analysis, DDA)**.

Alternativním použitím diskriminační analýzy je klasifikace objektů neznámého původu do dvou nebo několika možných skupin. Klasifikační kritérium pro zařazení neznámých objektů do skupin je přitom funkce původních proměnných, odhadnutá na základě výběrového souboru jednotek, u nichž většinou známe příslušnosti ke skupinám. Zde hovoříme o tzv. **predikční diskriminační analýze (predictive discriminant analysis, PDA)**.

### 5.1 Deskriptivní diskriminační analýza

Nejznámější metodou deskriptivní diskriminační analýzy je tzv. kanonická diskriminační analýza [37], jejímž autorem je anglický statistik, biolog a genetik R. A. Fisher (1890-1962). Po svém tvůrci je někdy také nazývána Fisherova diskriminační analýza (Fisher discriminant analysis, FDA). Principy této metody lze rovněž použít pro predikční účely.

Uvažujme náhodný výběr s rozsahem  $n$ , který je členěn do  $H$  skupin s rozsahy  $n_h$ ,  $h = 1 \dots H$ . Nechť každý objekt souboru je charakterizován  $p$ -rozměrným náhodným vektorem  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_p)^T$ , jehož realizací je vektor pozorování  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p)^T$ . Označme  $\mathbf{x}_i (\mathbf{x}_{ih}) \dots$  vektor  $p$  hodnot náhodných veličin  $X_1, \dots, X_p$  zjištěných u  $i$ -té jednotky ( $i$ -té jednotky v  $h$ -té skupině),

$$\bar{\mathbf{x}} \equiv \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbf{x}_i \dots \text{vektor výběrových průměrů,}$$

$$\bar{\mathbf{x}}_h \equiv \frac{1}{n_h} \sum_{i=1}^{n_h} \mathbf{x}_{ih} \dots \text{vektor výběrových průměrů v } h\text{-té skupině.}$$

Pak celkovou variabilitu  $\mathbf{T}$ , vnitroskupinovou variabilitu  $\mathbf{E}$  a meziskupinovou variabilitu  $\mathbf{B}$

původních proměnných vyjádříme následovně:

$$\begin{aligned}\mathbf{T} &\equiv \sum_{h=1}^H \sum_{i=1}^{n_h} (\mathbf{x}_{ih} - \bar{\mathbf{x}})(\mathbf{x}_{ih} - \bar{\mathbf{x}})^T, \\ \mathbf{E} &\equiv \sum_{h=1}^H \sum_{i=1}^{n_h} (\mathbf{x}_{ih} - \bar{\mathbf{x}}_h)(\mathbf{x}_{ih} - \bar{\mathbf{x}}_h)^T, \\ \mathbf{B} &\equiv \sum_{h=1}^H \sum_{i=1}^{n_h} (\bar{\mathbf{x}}_h - \bar{\mathbf{x}})(\bar{\mathbf{x}}_h - \bar{\mathbf{x}})^T \equiv \sum_{h=1}^H n_h (\bar{\mathbf{x}}_h - \bar{\mathbf{x}})(\bar{\mathbf{x}}_h - \bar{\mathbf{x}})^T.\end{aligned}$$

Zjevně platí  $\mathbf{T} = \mathbf{E} + \mathbf{B}$  a pro libovolnou lineární kombinaci  $Y = \mathbf{b}^T \mathbf{x}$  původních proměnných  $X_1, \dots, X_p$ , kde  $\mathbf{b}^T = (b_1, \dots, b_p)$  je vektor parametrů, určíme míru její meziskupinové resp. vnitroskupinové variability jako

$$Q_B(Y) \equiv \mathbf{b}^T \mathbf{B} \mathbf{b} \text{ resp. } Q_E(Y) \equiv \mathbf{b}^T \mathbf{E} \mathbf{b}.$$

Cílem diskriminační analýzy, jak ji ve 30. letech minulého století formuloval R. A. Fisher, je najít takovou lineární kombinaci původních  $p$  proměnných, která by nejlépe ze všech separovala uvažované skupiny v tom smyslu, že její vnitroskupinová variabilita bude co nejmenší a meziskupinová variabilita co největší. Pro nalezení takovéto veličiny je nutné maximalizovat tzv. Fisherovo diskriminační kritérium:

$$F \equiv \frac{Q_B(Y)}{Q_E(Y)} \equiv \frac{\mathbf{b}^T \mathbf{B} \mathbf{b}}{\mathbf{b}^T \mathbf{E} \mathbf{b}}. \quad (5.1)$$

Při hledání maxima položíme parciální derivace  $F$  podle složek  $b_i$  vektoru  $\mathbf{b}$  rovny nule, čímž dostaneme soustavu rovnic s maticovým vyjádřením

$$(\mathbf{B} \mathbf{E}^{-1} - \mathbf{I}) \mathbf{b} \equiv \mathbf{0},$$

která má netriviální řešení, pokud

$$|\mathbf{B} \mathbf{E}^{-1} - \mathbf{I}| = 0. \quad (5.2)$$

Tato charakteristická rovnice má  $r$  řešení, kterými jsou charakteristická čísla  $\lambda_1, \dots, \lambda_r$  matice  $\mathbf{B} \mathbf{E}^{-1}$  ( $\lambda_1 > \dots > \lambda_r$ ). Charakteristický vektor  $\mathbf{b}_1$ , který odpovídá největšímu z nich,  $\lambda_1$ , maximalizuje diskriminační kritérium  $F$ .

Jelikož charakteristická rovnice (5.2) neurčuje vektor  $\mathbf{b}_1$  jednoznačně (stanovuje pouze poměr mezi jeho prvky), můžeme určit jeho konkrétní hodnoty tak, aby byla navíc splněna podmínka

$$\frac{1}{n \equiv H} \mathbf{b}_1^T \mathbf{E} \mathbf{b}_1 \equiv 1. \quad (5.3)$$

To zaručí, že vnitroskupinovou variabilitu veličiny  $Y_1 = \mathbf{b}_1^T \mathbf{x}$  bude vyjadřovat jednotkový rozptyl a kritérium (5.1) budeme moci zapsat jako

$$F \equiv \frac{1}{n \equiv H} \mathbf{b}_1^T \mathbf{B} \mathbf{b}_1,$$

tudíž charakteristické číslo  $\lambda_1$  bude vyjadřovat míru meziskupinové variability veličiny  $Y_1$ .



Lineární kombinace  $Y_i = \mathbf{b}_i^T \mathbf{x}$  se nazývá **první diskriminant** (nebo taky **první kanonická proměnná**). Je-li  $H = 2$ , stačí tento diskriminant pro vyjádření celkové variability původních  $p$  proměnných. V případě více skupin je třeba použít i další charakteristické vektory  $\mathbf{b}_2, \dots, \mathbf{b}_r$  příslušné charakteristickým číslům  $\lambda_2, \dots, \lambda_r$ . Získané kanonické proměnné  $Y_j = \mathbf{b}_j^T \mathbf{x}, j = 2, \dots, r$ , jejichž maximální počet je dán výrazem  $r = \min(p, H-1)$ , jsou vzájemně nezávislé a lze jimi vyjádřit celkovou variabilitu  $p$  původních proměnných.

Uvažujme  $j$ -tou kanonickou proměnnou  $Y_j = \mathbf{b}_j^T \mathbf{x}$  a  $i$ -tou jednotku v  $h$ -té skupině, které přísluší  $p$ -rozměrný vektor hodnot  $\mathbf{x}_{ih} = (x_{ih1}, \dots, x_{ihp})^T$ . Výraz

$$y_{ijh} = c_j = \sum_{k=1}^p b_{jk} x_{ihk},$$

kde

$$c_j = \sum_{k=1}^p b_{jk} \bar{x}_k = \mathbf{b}_j^T \bar{\mathbf{x}}, \quad (5.4)$$

se nazývá  **$j$ -té diskriminační skóre** této jednotky. Průměrné hodnoty jednotlivých diskriminantů ve skupinách, tzv. **skupinové centroidy**, jsou dány vzorcem:

$$\bar{y}_{jh} = c_j = \sum_{k=1}^p b_{jk} \bar{x}_{hk}.$$

Ty lze použít pro klasifikaci jednotek do  $H$  skupin tak, že se jednotka s neznámou příslušností zařadí do té skupiny, ke které má nejbliž ve smyslu vzdálenosti od skupinového centroidu. Zahrneme-li do výpočtu prvních  $s$  diskriminantů a označíme-li  $j$ -té diskriminační skóre zařazované jednotky  $y_j, j = 1, \dots, s$ , určíme vzdálenost této jednotky od  $h$ -té skupiny jako

$$d_h^2 = \sum_{j=1}^s (y_j - \bar{y}_{jh})^2.$$

Které diskriminanty je užitečné při klasifikaci použít a které lze vynechat, nám pomáhá určit test o shodě vektorů středních hodnot v  $H$  skupinách založený na Wilksově statistice

$$\Lambda = |\mathbf{E}| / |\mathbf{E} + \mathbf{B}|,$$

která má v případě  $r \leq 2$  rozdělení F, jinak lze použít Bartlettovu aproximaci, kdy veličina

$$V = c(\ln \Lambda), \quad (5.5)$$

kde  $c = n - 1 = (p - H) / 2$ , má přibližně chí-kvadrát rozdělení s  $p(H - 1)$  stupni volnosti. Jelikož platí

$$\Lambda^{-1} = \prod_{j=1}^r (1 - \lambda_j),$$

lze (5.5) upravit na tvar

$$V = [n - 1 = (p - H) / 2] \sum_{j=1}^r \ln(1 - \lambda_j),$$

který umožňuje testovat významnost jednotlivých diskriminantů. Nulová hypotéza, že se vektory výběrových průměrů ve skupinách neliší, je totiž ekvivalentní tvrzení, že  $\lambda_1 = \dots = \lambda_r = 0$ . Zamítneme-li tuto hypotézu, znamená to, že aspoň jedno charakteristické číslo, a sice  $\lambda_1$ ,

je nenulové a tedy aspoň první kanonická proměnná  $Y_1$  je významná. Významnost druhé kanonické proměnné pak zjistíme testováním hypotézy  $\lambda_2 = \dots = \lambda_r = 0$  pomocí statistiky

$$V = [n \equiv 1 \equiv (p \equiv H) / 2] \sum_{j=2}^r \ln(1 \equiv -j),$$

kteřá má přibližně chí-kvadrát rozdělení s  $(p \equiv 1)(H \equiv 1)$  stupni volnosti. Její zamítnutí potvrzuje významnost kanonické proměnné  $Y_2$  a při testování významnosti dalších kanonických proměnných pokračujeme analogicky.

Chceme-li určit vliv  $k$ -té původní proměnné  $X_k$  na  $j$ -tou kanonickou proměnnou  $Y_j = \mathbf{b}_j^T \mathbf{x}$  (a tím i její vliv na separaci jednotlivých skupin), můžeme vyjít z koeficientů  $b_{jk}$ , které vyjadřují míru tohoto vlivu za předpokladu, že ostatní původní proměnné jsou konstantní. Normování těchto koeficientů podle vzorce:

$$\mathbf{b}_j^* = \frac{1}{\sqrt{n \equiv H}} \mathbf{F} \mathbf{b}_j, \quad (5.6)$$

kde  $\mathbf{F}$  značí diagonální matici s odmocninami diagonálních prvků matice  $\mathbf{E}$ , umožňuje porovnávat význam jednotlivých původních proměnných pro daný diskriminant.

Stejnou funkci plní i **korelační koeficienty** mezi kanonickou proměnnou a původními proměnnými, určené vzorcem:

$$\mathbf{a}_j = \frac{1}{\sqrt{n \equiv H}} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{E} \mathbf{b}_j. \quad (5.7)$$

V obou případech platí, že větší absolutní hodnota daného koeficientu znamená větší význam příslušné proměnné pro diskriminaci. Znaménko korelačního koeficientu rovněž udává, zda s rostoucími hodnotami původní proměnné kanonická proměnná roste (kladný koeficient) nebo klesá (záporný koeficient).

## 5.2 Predikční diskriminační analýza

Hlavním cílem predikční diskriminační analýzy je zařazení objektů neznámého původu do předem vymezených skupin. Děje se tak prostřednictvím rozhodovacího pravidla, k jehož sestavení slouží skupina testovacích objektů. Jsou to objekty, u kterých známe hodnoty několika charakteristických veličin a někdy také jejich příslušnosti ke skupinám. Na základě těchto údajů lze sestavit diskriminační kritérium několika způsoby, z nichž nejznámější jsou metody **logistické regrese**, **normální diskriminační analýzy** a **směsi normálních rozdělení**.

Předpokládejme situaci, kdy máme k dispozici  $n$  testovacích objektů s  $p$  naměřenými znaky, z nichž každý patří do jedné ze dvou skupin. (Teorie klasifikace objektů do více než dvou skupin je příliš obsáhlá a jelikož v této práci nebyla pro analýzu dat použita, nebudeme se zde jejímu popisu věnovat.) Necht' naměřené znaky jsou u jednotlivých objektů

reprezentovány  $p$ -rozměrnými náhodnými vektory  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_n$  a příslušnost  $i$ -tého objektu k dané skupině nechť je vyjádřena hodnotou náhodné veličiny  $Y_i$ , která nabývá hodnot 0 nebo 1 podle toho, do které skupiny objekt náleží. U nového objektu, který chceme zařadit na základě vytvořeného rozhodovacího pravidla, nechť jsou naměřené znaky reprezentovány  $p$ -rozměrným náhodným vektorem  $\mathbf{X}$  a příslušnost ke skupině náhodnou veličinou  $Y$ .

### 5.2.1 Statistické rozhodovací funkce

K nalezení optimálního rozhodovacího pravidla je využito **bayesovského přístupu**. Neznámým parametrem, o jehož hodnotě chceme rozhodnout, je zde náhodná veličina  $Y$  s oborem hodnot  $\{0,1\}$ , která má pravděpodobnostní funkci  $q(y)$ . Rozhodnutí bude prováděno na základě hodnoty  $p$ -rozměrného náhodného vektoru  $\mathbf{X}$ , jenž má hustotu  $r(\mathbf{x})$ . Nechť  $r(\mathbf{x} | y)$  je podmíněná hustota  $\mathbf{X}$  za podmínky  $Y = y$ ,  $\delta: R^p \rightarrow \{0,1\}$  rozhodovací funkce a  $\mathcal{D}$  množina všech rozhodovacích funkcí  $\delta: R^p \rightarrow \{0,1\}$ . **Ztrátovou funkci** zavedeme jako:

$$L(Y, \delta(\mathbf{X})) = \begin{cases} 0, & \text{pokud } Y = \delta(\mathbf{X}) \\ 1, & \text{jinak} \end{cases},$$

**rizikovou funkci:**

$$R(Y, \delta) = E[L(Y, \delta(\mathbf{X})) | Y] = \int_{R^p} L(Y, \delta(\mathbf{x})) r(\mathbf{x} | y) d\mathbf{x},$$

**bayesovské riziko:**

$$R(\delta) = ER(Y, \delta) = \sum_{y=0}^1 R(y, \delta) q(y)$$

**a optimální rozhodovací funkci:**

$$\delta^* = \arg \min_{\delta \in \mathcal{D}} R(\delta).$$

Pro rizikovou funkci pak můžeme odvodit následující vztah:

$$\begin{aligned} R(i, \delta) &= E[L(Y, \delta(\mathbf{X})) | Y = i] = \int_{R^p} L(Y, \delta(\mathbf{x})) r(\mathbf{x} | i) d\mathbf{x} = \\ &= \int_{\{\mathbf{x}: \delta(\mathbf{x})=1\}} L(i, 1) r(\mathbf{x} | i) d\mathbf{x} = \int_{\{\mathbf{x}: \delta(\mathbf{x})=0\}} L(i, 0) r(\mathbf{x} | i) d\mathbf{x} = \\ &= \int_{\{\mathbf{x}: \delta(\mathbf{x})=1\}} r(\mathbf{x} | i) d\mathbf{x} = P(\delta(\mathbf{x}) = 1 | Y = 0), i = 0, \\ &= \int_{\{\mathbf{x}: \delta(\mathbf{x})=0\}} r(\mathbf{x} | i) d\mathbf{x} = P(\delta(\mathbf{x}) = 0 | Y = 1), i = 1. \end{aligned}$$

Pro bayesovské riziko potom dostáváme:

$$\begin{aligned} R(\delta) &= ER(Y, \delta) = R(0, \delta) P(Y = 0) + R(1, \delta) P(Y = 1) = \\ &= P(\delta(\mathbf{X}) = 1 | Y = 0) P(Y = 0) + P(\delta(\mathbf{X}) = 0 | Y = 1) P(Y = 1) = \end{aligned}$$

$$\cong P(\bigwedge(\mathbf{X}) \cong 1, Y \cong 0) \cong P(\bigwedge(\mathbf{X}) \cong 0, Y \cong 1),$$

z čehož je patrné, že bayesovské riziko můžeme interpretovat jako pravděpodobnost špatného rozhodnutí o hodnotě  $Y$ .

## 5.2.2 Metody predikční diskriminační analýzy

### 5.2.2.1 Logistická regrese

#### Definice modelu

Model logistické regrese sloužící k účelům diskriminace (logit model) byl popsán např. v ([41], [42], [43]). Předpokládejme, že  $Y_1, \dots, Y_n$  jsou nezávislé alternativní náhodné veličiny, jejichž podmíněná pravděpodobnost lze vyjádřit ve tvaru:

$$P(Y_i \cong 1 | \mathbf{X}_i \cong \mathbf{x}_i) \cong \frac{e^{\beta_0 + \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i}}{e^{\beta_0 + \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i} + 1},$$

$$P(Y_i \cong 0 | \mathbf{X}_i \cong \mathbf{x}_i) \cong \frac{1}{e^{\beta_0 + \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i} + 1},$$

pro  $i = 1, \dots, n$ , kde  $\mathbf{X}_i$  je  $p$ -dimenzionální náhodný vektor,  $\mathbf{x}_i$  jeho realizace a  $(\beta_0, \boldsymbol{\beta}^T)^T$  je neznámý,  $(p+1)$ -dimenzionální vektor parametrů. Jeho hodnoty odhadneme na základě známých hodnot  $\mathbf{X}_i$  a  $Y_i$  u  $n$  testovacích objektů, čímž dostaneme i odhad funkce  $\pi(\mathbf{x})$ , kde

$$\pi(\mathbf{x}) \cong P(Y \cong 1 | \mathbf{X} \cong \mathbf{x}) \cong \frac{e^{\beta_0 + \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}}}{e^{\beta_0 + \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}} + 1}. \quad (5.8)$$

Rozhodovací funkci pak sestavíme podle pravidel popsaných v Kapitole 5.2.1. Pokud  $\bigwedge(\mathbf{x}) \cong j$ , potom

$$\begin{aligned} E[L(Y, \bigwedge(\mathbf{X})) | \mathbf{X} \cong \mathbf{x}] &\cong \sum_{i=0}^1 L(i, \bigwedge(\mathbf{x})) P(Y \cong i | \mathbf{X} \cong \mathbf{x}) \cong \begin{cases} \pi(\mathbf{x}), & j \cong 0 \\ 1 - \pi(\mathbf{x}), & j \cong 1 \end{cases} \\ \min_{\bigwedge \in \mathcal{D}} E[L(Y, \bigwedge(\mathbf{X})) | \mathbf{X} \cong \mathbf{x}] &\cong \min \{ \pi(\mathbf{x}), 1 - \pi(\mathbf{x}) \} \end{aligned}$$

a optimální rozhodovací funkce má tedy tvar

$$\begin{aligned} \bigwedge^*(\mathbf{x}) &\cong \arg \min_{\bigwedge \in \mathcal{D}} E[L(Y, \bigwedge(\mathbf{X})) | \mathbf{X} \cong \mathbf{x}] \cong \\ &\cong \arg \min_{j=0,1} L(1 - j, j) P(Y \cong 1 - j | \mathbf{X} \cong \mathbf{x}) \cong \arg \max_{j=0,1} P(Y \cong j | \mathbf{X} \cong \mathbf{x}). \end{aligned}$$

To znamená, že objekt, u kterého neznáme příslušnost ke skupině a jemuž přísluší vektor pozorování  $\mathbf{x}$ , pro který platí

$$\pi(\mathbf{x}) \cong 1 - \pi(\mathbf{x}),$$

(tj.  $\beta_0 + \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x} \geq 0$ ), zařadíme do první skupiny, ostatní do nulté. Pokud  $\pi(\mathbf{x}) = 1 - \pi(\mathbf{x})$ , můžeme přitom objekt zařadit libovolně, aniž by se zvýšila pravděpodobnost chybné klasifikace. Místo

neznámých parametrů  $\beta_0, \beta$  v praxi musíme použít jejich odhady  $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}$ , které získáme metodou maximální věrohodnosti.

## Odhady parametrů modelu

Při odhadech neznámých parametrů  $\beta_0, \beta$  logistického modelu maximalizujeme sdruženou podmíněnou hustotu vektoru  $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)^T$  za podmínky  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_n$ . Tato funkce má tvar:

$$f_{\beta_0, \beta}(\mathbf{y} | \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n) = \prod_{i=1}^n \exp(\beta_0 + \beta^T \mathbf{x}_i)^{y_i} (1 - \exp(\beta_0 + \beta^T \mathbf{x}_i))^{1-y_i}.$$

Logaritmická věrohodnostní funkce je pak rovna

$$v(\beta_0, \beta) = \ln \prod_{i=1}^n \exp(\beta_0 + \beta^T \mathbf{x}_i)^{Y_i} (1 - \exp(\beta_0 + \beta^T \mathbf{x}_i))^{1-Y_i} = \sum_{i=1}^n [Y_i (\beta_0 + \beta^T \mathbf{x}_i) - \ln(1 + \exp(\beta_0 + \beta^T \mathbf{x}_i))]$$

a její derivace

$$\frac{\partial v}{\partial (\beta_0, \beta)^T} = [\mathbf{1}, \mathbf{X}]^T \mathbf{Y} - [\mathbf{1}, \mathbf{X}]^T \exp(\beta_0, \beta),$$

kde

$$[\mathbf{1}, \mathbf{X}] = \begin{bmatrix} 1 & \mathbf{x}_1^T \\ \vdots & \vdots \\ 1 & \mathbf{x}_n^T \end{bmatrix}, \quad \mathbf{Y} = \begin{bmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_n \end{bmatrix}, \quad \exp(\beta_0, \beta) = \begin{bmatrix} \exp(\beta_0 + \beta^T \mathbf{x}_1) \\ \vdots \\ \exp(\beta_0 + \beta^T \mathbf{x}_n) \end{bmatrix}.$$

Odhad  $(\hat{\beta}_0, \hat{\beta})^T$  tedy najdeme jako řešení soustavy věrohodnostních rovnic s maticovým vyjádřením

$$[\mathbf{1}, \mathbf{X}]^T \mathbf{Y} = [\mathbf{1}, \mathbf{X}]^T \exp(\beta_0, \beta), \quad (5.9)$$

která se řeší iteračně. Pokud pro hodnotu matice  $[\mathbf{1}, \mathbf{X}]$  platí  $h([\mathbf{1}, \mathbf{X}]) = p + 1$ , jsou takto získané odhady  $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}$  maximálně věrohodnými odhady  $\beta_0, \beta$ .

## Ověřování předpokladů modelu

### Hosmerův-Lemeshovův test

Model logistické regrese sice neklade žádné podmínky na rozdělení náhodných vektorů  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_n$ , ale předpokládá velmi specifický tvar pravděpodobnosti  $P(Y = 1 | \mathbf{X} = \mathbf{x})$  (viz 5.8), což vyžaduje ověření vhodným statistickým testem, např. **Hosmerovým-Lemeshovovým** [42].

Nechť  $n$  je počet testovacích objektů a  $I$  počet různých hodnot  $\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_I$ , které na těchto objektech nabývají náhodné vektory  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_n$ . Přeznačme hodnoty  $Y_1, \dots, Y_n$ , vyjadřující

příslušnosti jednotlivých objektů ke skupinám, na  $Y_{i,j}$ ,  $i = 1, \dots, I, j = 1, \dots, m_i$ , kde  $m_i$  je počet objektů, kterým přísluší hodnota  $\mathbf{x}_i$ .

Označme dále

$$n_1 \equiv \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^{m_i} Y_{i,j},$$

$$n_0 \equiv \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^{m_i} (1 - Y_{i,j}),$$

$$Y_{i\equiv} \equiv \sum_{j=1}^{m_i} Y_{i,j}, i = 1, \dots, I.$$

Pomocí odhadů  $\hat{\mathbf{p}}$ , získaných řešením rovnice (5.9), spočítáme odhady logistických pravděpodobností

$$\hat{\pi}(\mathbf{x}_i) \equiv \hat{\pi}_i \equiv \frac{e^{\hat{\mathbf{p}}^T \mathbf{x}_i}}{e^{\hat{\mathbf{p}}^T \mathbf{x}_i} + 1}, i = 1, \dots, I$$

a z věrohodnostních rovnic vyplývá, že

$$n_1 \equiv \sum_{i=1}^I m_i \hat{\pi}_i,$$

$$n_0 \equiv \sum_{i=1}^I m_i (1 - \hat{\pi}_i).$$

Dobrou shodu modelu s reálnými daty pak lze testovat Pearsonovým chí-kvadrát testem, který je založen na porovnání kontingenčních tabulek s očekávanými (teoretickými) a pozorovanými (empirickými) četnostmi, jak je vidíme níže.

Tabulka 5.1. Tabulka s očekávanými četnostmi

	X			
Y	$\mathbf{x}_1$	...	$\mathbf{x}_I$	
1	$m_1 \hat{\pi}_1$	...	$m_I \hat{\pi}_I$	$n_1$
0	$m_1 (1 - \hat{\pi}_1)$	...	$m_I (1 - \hat{\pi}_I)$	$n_0$
	$m_1$	...	$m_I$	$n$

Tabulka 5.2. Tabulka s pozorovanými četnostmi

	X			
Y	$\mathbf{x}_1$	...	$\mathbf{x}_I$	
1	$Y_{1\equiv}$	...	$Y_{I\equiv}$	$n_1$
0	$m_1 \equiv Y_{1\equiv}$	...	$m_I \equiv Y_{I\equiv}$	$n_0$
	$m_1$	...	$m_I$	$n$

Shodu dat v tabulkách s pozorovanými a teoretickými četnostmi lze testovat pomocí Pearsonovy testové statistiky chí-kvadrát:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^g \frac{(n_{ij} - \hat{n}_{ij})^2}{\hat{n}_{ij}},$$

která má při platnosti hypotézy  $H_0$ : Platí logistický model, přibližně chí-kvadrát rozdělení s  $I - (p + 1)$  stupni volnosti. Tento test však zde není vhodný, neboť vektory  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_n$  bývají často spojité a s rostoucím rozsahem výběru roste i počet možných kombinací jejich hodnot. Vylepšení Pearsonova chí-kvadrát testu přináší Hosmerův-Lemeshowův test, který je založen na seskupení některých sloupců uvedených kontingenčních tabulek podle následujícího pravidla.

Zvolme  $g \approx n$  počet požadovaných sloupců kontingenční tabulky a uspořádejme pozorování tak, aby platilo  $\hat{\pi}_1 \approx \hat{\pi}_2 \approx \dots \approx \hat{\pi}_I$ . Do prvního sloupce zařadíme přibližně  $n/g$  pozorování  $Y_{1,1}, \dots, Y_{1,m_1}, \dots, Y_{n_1,1}, \dots, Y_{n_1,m_{n_1}}$ , kterým přísluší nejmenší hodnoty  $\hat{\pi}_i, i = 1, \dots, n_1'$ , do druhého přibližně  $n/g$  následujících pozorování, až do posledního,  $g$ -tého sloupce, zařadíme pozorování  $Y_{t,1}, \dots, Y_{t,m_t}, \dots, Y_{I,1}, \dots, Y_{I,m_I}$  s největšími odhadnutými pravděpodobnostmi  $\hat{\pi}_i, i = t, \dots, I$ , kde  $t \approx \frac{g-1}{n_1'} n_k' \approx 1$  a  $n_1', \dots, n_g'$  označují počty různých hodnot vektorů  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_n$ , v jednotlivých sloupcích. Snažíme se přitom o to, aby v každém sloupci bylo přibližně stejně, tzn. přibližně  $n/g$  pozorování. Necht'  $t_0 \approx 0$ ,  $t_k \approx \frac{k}{n_1'} n_j', k = 1, \dots, g$ , a necht'  $m_1', \dots, m_g'$  jsou počty pozorování v jednotlivých sloupcích. Pak teoretické a empirické četnosti v nové kontingenční tabulce vypočteme podle vzorců:

- teoretická četnost pro řádek  $Y = 1$  a  $k$ -tý sloupec:

$$c_k \approx \sum_{i=t_{k-1}+1}^{t_k} m_i \hat{\pi}_i, k = 1, \dots, g,$$

- teoretická četnost pro řádek  $Y = 0$  a  $k$ -tý sloupec:

$$m_k' \approx c_k \approx \sum_{i=t_{k-1}+1}^{t_k} m_i (1 - \hat{\pi}_i), k = 1, \dots, g,$$

- empirická četnost pro řádek  $Y = 1$  a  $k$ -tý sloupec:

$$o_k \approx \sum_{i=t_{k-1}+1}^{t_k} \sum_{j=1}^{m_i} Y_{i,j}, k = 1, \dots, g,$$

- empirická četnost pro řádek  $Y = 0$  a  $k$ -tý sloupec:

$$m_k^{\equiv} \equiv o_k \equiv \prod_{i=t_{k=1}=1}^{t_k} \prod_{j=1}^{m_i} (1 \equiv Y_{i,j}), k = 1, \dots, g.$$

Zavedeme-li pro odhad pravděpodobnosti  $P(Y=1|X=(X_1, \dots, X_t))$  označení  $\overline{\equiv}_k$ , tedy

$$\overline{\equiv}_k \equiv \frac{1}{m_k^{\equiv}} \prod_{i=t_{k=1}=1}^{t_k} m_i^{\hat{\equiv}_i} \equiv \frac{c_k}{m_k^{\equiv}}, k = 1, \dots, g,$$

mají nové kontingenční tabulky tvar:

Tabulka 5.3. Tabulka s očekávanými četnostmi upravená pro Hosmerův-Lemeshoviův test

	X			
Y	1.sloupec	...	g-tý sloupec	
1	$m_1^{\equiv} \overline{\equiv}_1$	...	$m_g^{\equiv} \overline{\equiv}_g$	$n_1$
0	$m_1^{\equiv} (1 \equiv \overline{\equiv}_1)$	...	$m_g^{\equiv} (1 \equiv \overline{\equiv}_g)$	$n_0$
	$m_1^{\equiv}$	...	$m_g^{\equiv}$	$n$

Tabulka 5.4. Tabulka s pozorovanými četnostmi upravená pro Hosmerův-Lemeshoviův test

	X			
Y	1.sloupec	...	g-tý sloupec	
1	$o_1$	...	$o_g$	$n_1$
0	$m_1^{\equiv} \equiv o_1$	...	$m_g^{\equiv} \equiv o_g$	$n_0$
	$m_1^{\equiv}$	...	$m_g^{\equiv}$	$n$

K ověření shody dat s modelem logistické regrese se pak použije testová statistika

$$\hat{C} \equiv \prod_{k=1}^g \frac{(o_k \equiv m_k^{\equiv} \overline{\equiv}_k)^2}{m_k^{\equiv} \overline{\equiv}_k (1 \equiv \overline{\equiv}_k)},$$

která má při platnosti hypotézy  $H_0$ : Platí logistický model, přibližně chí-kvadrát rozdělení s  $g - 2$  stupni volnosti. Podle [42] lze v případě platnosti  $H_0$  rozdělení statistiky  $\hat{C}$  dobře aproximovat rozdělením chí-kvadrát s  $g - 2$  stupni volnosti i v situaci, kdy  $I \equiv n$ . Je však doporučováno volit  $g \equiv 6$ , jinak je tato statistika málo citlivá na rozdíly mezi teoretickými a empirickými četnostmi.

### 5.2.2.2 Normální diskriminační analýza

#### Definice modelu



Metody **normální diskriminační analýzy (normal discriminant analysis, NDA)** jsou popsány např. v ([37], [38], [39], [40], [43]). Mějme nezávislé náhodné veličiny  $Y_1, \dots, Y_n$  s alternativním rozdělením, pro které platí:

$$P(Y_i = 1) = \pi = (0,1),$$

a posloupnost nezávislých  $p$ -rozměrných náhodných vektorů  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_n$ , které mají v  $h$ -té skupině  $p$ -rozměrné normální rozdělení  $N_p(\boldsymbol{\mu}_h, \boldsymbol{\Sigma})$  se střední hodnotou  $\boldsymbol{\mu}_h$ ,  $h = 0, 1$ , a stejnou kovarianční maticí  $\boldsymbol{\Sigma}$ . Neznámé parametry  $\pi, \boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\mu}_1$  a  $\boldsymbol{\Sigma}$  opět odhadneme na základě známých hodnot  $\mathbf{X}_i$  a  $Y_i$  u  $n$  testovacích objektů a pro nalezení optimální diskriminační funkce použijeme bayesovského přístupu, stejně jako u modelu logistické regrese. Nechť  $q$  značí apriorní hustotu veličiny  $Y$ , (tzn.  $q(0) = 1 - \pi$ ,  $q(1) = \pi$ ) a  $g_i$  hustotu rozdělení  $N_p(\boldsymbol{\mu}_i, \boldsymbol{\Sigma})$ ,  $i = 0, 1$ . Potom pro aposteriorní pravděpodobnost příslušnosti ke skupině platí podle Bayesovy věty následující vztah:

$$P(Y = i | \mathbf{X} = \mathbf{x}) = \frac{g_i(\mathbf{x})q(i)}{\sum_{k=0}^1 g_k(\mathbf{x})q(k)}, i = 0, 1.$$

Pro  $\hat{Y}(\mathbf{x}) = j$  pak dostáváme

$$\begin{aligned} E[L(Y, \hat{Y}(\mathbf{X})) | \mathbf{X} = \mathbf{x}] &= \sum_{i=0}^1 L(i, \hat{Y}(\mathbf{x}))P(Y = i | \mathbf{X} = \mathbf{x}) = \frac{g_{1-\hat{Y}}(\mathbf{x})q(1-\hat{Y})}{\sum_{k=0}^1 g_k(\mathbf{x})q(k)}, \\ \min_{\hat{Y} \in \mathcal{D}} E[L(Y, \hat{Y}(\mathbf{X})) | \mathbf{X} = \mathbf{x}] &= \min_{j=0,1} \frac{g_{1-j}(\mathbf{x})q(1-j)}{\sum_{k=0}^1 g_k(\mathbf{x})q(k)} \end{aligned}$$

a optimální rozhodovací funkci určíme jako

$$\hat{Y}^*(\mathbf{x}) = \arg \min_{j=0,1} \frac{g_{1-j}(\mathbf{x})q(1-j)}{\sum_{k=0}^1 g_k(\mathbf{x})q(k)} = \arg \max_{j=0,1} g_j(\mathbf{x})q(j).$$

Objekt, kterému přísluší vektor pozorování  $\mathbf{x}$ , tedy zařadíme do první skupiny, platí-li

$$g_1(\mathbf{x})q(1) \geq g_0(\mathbf{x})q(0).$$

Dosazením vzorců pro hustoty pravděpodobnosti vícerozměrného normálního rozdělení a logaritmováním lze tento vztah upravit na tvar

$$\mathbf{x}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu}_1 - \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_1^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu}_1 \geq \ln \pi - \mathbf{x}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu}_0 - \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_0^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu}_0 \geq \ln(1 - \pi).$$

Výraz na levé (resp. pravé) straně této nerovnosti se nazývá **lineární diskriminační funkce pro první (resp. nultou) skupinu**. Při jejich odvozování jsme vycházeli z předpokladu vícerozměrné normality a shody kovariančních matic v obou skupinách. Oba předpoklady je nutné ověřit vhodnými statistickými testy. Není-li splněn předpoklad vícerozměrné normality, doporučuje se pro diskriminaci použít logistickou regresi. Je-li porušena pouze homoskedasticita, používá se tzv. **kvadratická diskriminační funkce**. Neznámý objekt je v tomto případě klasifikován do první skupiny, jestliže platí

$$\frac{1}{2} \mathbf{x}^T \Sigma_1^{-1} \mathbf{x} \approx \mathbf{x}^T \Sigma_1^{-1} \boldsymbol{\mu}_1 \approx \ln |\Sigma_1| \approx \ln \pi \approx \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \Sigma_0^{-1} \mathbf{x} \approx \mathbf{x}^T \Sigma_0^{-1} \boldsymbol{\mu}_0 \approx \ln |\Sigma_0| \approx \ln(1 \approx \pi),$$

kde  $\Sigma_0, \Sigma_1$  značí kovarianční matice v jednotlivých skupinách. Výraz na levé (resp. pravé) straně této nerovnosti se nazývá **kvadratická diskriminační funkce pro první (resp. nultou) skupinu**. U obou klasifikačních pravidel přitom platí, že pokud se hodnoty diskriminačních funkcí pro obě skupiny rovnají, lze objekt zařadit do libovolné skupiny, aniž by se zvýšila hodnota bayesovské rizikové funkce.

### Odhady parametrů modelu

Při odhadech neznámých parametrů  $\pi, \boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\mu}_1$  a  $\Sigma$  modelu lineární diskriminační analýzy metodou maximální věrohodnosti vycházíme ze sdružené hustoty vektoru  $(\mathbf{X}_1^T, \dots, \mathbf{X}_n^T, Y_1, \dots, Y_n)^T$ . Sdružená hustota  $(\mathbf{X}^T, Y)^T$  má přitom tvar:

$$f(\mathbf{x}, y) \approx P(Y \approx y) f(\mathbf{x} | y),$$

kde  $f(\mathbf{x}, 1) \approx \pi g_1(\mathbf{x})$ ,  $f(\mathbf{x}, 0) \approx (1 - \pi) g_0(\mathbf{x})$  a  $g_i(\mathbf{x})$  je hustota rozdělení  $N_p(\boldsymbol{\mu}_i, \Sigma)$ ,  $i = 0, 1$ .

Můžeme tedy psát

$$f(\mathbf{x}, y) \approx [\pi g_1(\mathbf{x})]^y [(1 - \pi) g_0(\mathbf{x})]^{1-y}$$

a pro sdruženou hustotu vektoru  $(\mathbf{X}_1^T, \dots, \mathbf{X}_n^T, Y_1, \dots, Y_n)^T$  platí

$$\begin{aligned} f_{\pi, \boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\mu}_1, \Sigma}(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n, y_1, \dots, y_n) &\approx \prod_{i=1}^n [\pi g_1(\mathbf{x}_i)]^{y_i} [(1 - \pi) g_0(\mathbf{x}_i)]^{1-y_i} \approx \\ &\approx \pi^{\sum_{i=1}^n y_i} (1 - \pi)^{n - \sum_{i=1}^n y_i} \approx \prod_{i: y_i=1}^n g_1(\mathbf{x}_i) \prod_{i: y_i=0}^n g_0(\mathbf{x}_i). \end{aligned}$$

Logaritmická věrohodnostní funkce je pak rovna

$$\begin{aligned} v(\pi, \boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\mu}_1, \Sigma) &\approx \ln \left( \pi^{\sum_{i=1}^n y_i} (1 - \pi)^{n - \sum_{i=1}^n y_i} \prod_{i: y_i=1}^n g_1(\mathbf{x}_i) \prod_{i: y_i=0}^n g_0(\mathbf{x}_i) \right) \approx \\ &\approx \sum_{i=1}^n Y_i \ln \pi \approx \sum_{i=1}^n (1 - Y_i) \ln(1 - \pi) \approx \frac{np}{2} \ln 2 \approx \frac{n}{2} \ln |\Sigma| \approx \end{aligned}$$

$$\approx \sum_{i=1}^n \left[ \frac{1}{2} (\mathbf{X}_i - \boldsymbol{\mu}_1)^T \Sigma^{-1} (\mathbf{X}_i - \boldsymbol{\mu}_1) Y_i \right] \approx \sum_{i=1}^n \left[ \frac{1}{2} (\mathbf{X}_i - \boldsymbol{\mu}_0)^T \Sigma^{-1} (\mathbf{X}_i - \boldsymbol{\mu}_0) (1 - Y_i) \right]$$

a její derivace

$$\begin{aligned} \frac{\partial v}{\partial \pi} &\approx \frac{\sum_{i=1}^n Y_i}{1 - \pi} \approx \frac{\sum_{i=1}^n (1 - Y_i)}{(1 - \pi)}, \\ \frac{\partial v}{\partial \boldsymbol{\mu}_1} &\approx \sum_{i=1}^n Y_i \Sigma^{-1} (\mathbf{X}_i - \boldsymbol{\mu}_1), \\ \frac{\partial v}{\partial \boldsymbol{\mu}_0} &\approx \sum_{i=1}^n (1 - Y_i) \Sigma^{-1} (\mathbf{X}_i - \boldsymbol{\mu}_0), \end{aligned}$$

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_i (\mathbf{X}_i - \boldsymbol{\mu}_1)(\mathbf{X}_i - \boldsymbol{\mu}_1)^T = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (1 - Y_i)(\mathbf{X}_i - \boldsymbol{\mu}_0)(\mathbf{X}_i - \boldsymbol{\mu}_0)^T.$$

Pro kořeny věrohodnostních rovnic pak platí:

$$\hat{\bar{y}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_i,$$

$$\hat{\boldsymbol{\mu}}_1 = \frac{\sum_{i=1}^n Y_i \mathbf{X}_i}{\sum_{i=1}^n Y_i} = \frac{1}{\sum_{i=1}^n Y_i} \sum_{i: Y_i=1} \mathbf{X}_i,$$

$$\hat{\boldsymbol{\mu}}_0 = \frac{\sum_{i=1}^n (1 - Y_i) \mathbf{X}_i}{\sum_{i=1}^n (1 - Y_i)} = \frac{1}{\sum_{i=1}^n (1 - Y_i)} \sum_{i: Y_i=0} \mathbf{X}_i,$$

$$\hat{\boldsymbol{\Sigma}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_i (\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_1)(\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_1)^T = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (1 - Y_i)(\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_0)(\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_0)^T,$$

$$= \frac{1}{n} \sum_{i: Y_i=1} (\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_1)(\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_1)^T = \frac{1}{n} \sum_{i: Y_i=0} (\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_0)(\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_0)^T.$$

Odhady  $\hat{\bar{y}}$ ,  $\hat{\boldsymbol{\mu}}_0$ ,  $\hat{\boldsymbol{\mu}}_1$  a  $\hat{\boldsymbol{\Sigma}}$  jsou maximálně věrohodnými odhady parametrů  $\bar{y}$ ,  $\boldsymbol{\mu}_0$ ,  $\boldsymbol{\mu}_1$  a  $\boldsymbol{\Sigma}$  modelu lineární diskriminační analýzy.

## Ověřování předpokladů modelu

Předpokladem modelu normální diskriminační analýzy je vícerozměrné normální rozdělení v obou skupinách a shoda kovariančních matic.

### Vícerozměrná normalita

Při ověřování vícerozměrné normality narážíme na nepříjemný fakt, že efektivní test, aplikovaný na rozsáhlý náhodný výběr, odkryje i nepatrné odchylky od normality a vede tedy k zamítnutí hypotézy  $H_0$ : Soubor má vícerozměrné normální rozdělení. Drobné odchylky od normality však většinou nejsou překážkou k provedení následné vícerozměrné analýzy, zejména u výběrů s velkým rozsahem.

K testování vícerozměrné normality existuje celá řada testů, jejichž obsírný přehled přináší [44] a [45]. Za všechny uveďme například **Maridův test** založený na vícerozměrných charakteristikách šikmosti a špičatosti [46].

Značí-li  $n$  rozsah  $p$ -rozměrného náhodného výběru,  $\bar{\mathbf{x}}$  vektor výběrových průměrů a

S výběrovou kovarianční maticí, je vícerozměrná charakteristika šikmosti  $B_1$  definována vztahem:

$$B_1 = \frac{1}{n^2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}})^T \mathbf{S}^{-1} (\mathbf{x}_j - \bar{\mathbf{x}})^3,$$

a hypotézu  $H_0$  zamítneme na hladině významnosti  $\alpha$ , jestliže hodnota testového kritéria

$$V = nB_1 / 6$$

překročí kvantil  $\chi^2_{1-\alpha/2}$  rozdělení chí-kvadrát s  $p(p+1)(p+2)/6$  stupni volnosti.

Vícerozměrná charakteristika špičatosti  $B_2$  je definována vztahem:

$$B_2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}})^T \mathbf{S}^{-1} (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}})^2,$$

a odchylku od vícerozměrné normality pokládáme za významnou na hladině významnosti  $\alpha$ , překročí-li hodnota testového kritéria

$$U = \sqrt{\frac{n}{8p(p+2)}} B_2 = p(p+2)\alpha,$$

kvantil  $u_{1-\alpha/2}$  normovaného normálního rozdělení.

### Shoda kovariančních matic

Mějme náhodný výběr rozdělený do  $K$  skupin. Hypotézu  $H_0: \Sigma_1 = \Sigma_2 = \dots = \Sigma_K$  o shodě kovariančních matic ve všech skupinách testujeme oproti její alternativě  $H_1 = \bar{H}_0$  pomocí **Boxova testu**, který byl publikován např. v [37]. Test je založen na statistice  $M$ :

$$M = \frac{\sum_{k=1}^K |\mathbf{S}_k|^{(n_k-1)/2}}{|\bar{\mathbf{S}}|^{(n-K)/2}},$$

ve které  $\mathbf{S}_k$ ,  $k = 1, \dots, K$  značí výběrovou kovarianční matici  $k$ -té skupiny a  $\bar{\mathbf{S}}$  sdruženou kovarianční matici

$$\bar{\mathbf{S}} = \frac{\sum_{k=1}^K \mathbf{S}_k (n_k - 1)}{n - K}.$$

K výpočtům se používají dvě aproximace statistiky  $M$ , a to:

1) veličina  $V = 2(1 + c_1) \ln M$ , kde

$$c_1 = \frac{2p^2 + 3p + 1}{6(p+1)(K+1)} \sum_{k=1}^K \frac{1}{n_k + 1} = \frac{1}{n + K},$$

která má rozdělení chí-kvadrát s  $p(p+1)(K+1)/2$  stupni volnosti,

2) veličina  $F = (2b) \ln M$ , kde

$$b = \frac{1 \approx c_1 \approx d_1 / d_2}{d_1}, d_1 = \frac{p(p \approx 1)(K \approx 1)}{2}, d_2 = \frac{d_1 \approx 2}{|c_2 \approx c_1^2|},$$

$$c_1 \approx \frac{2p^2 \approx 3p \approx 1}{6(p \approx 1)(K \approx 1)} \approx \frac{1}{n_k \approx 1} \approx \frac{1}{n \approx K},$$

$$c_2 \approx \frac{(p \approx 1)(p \approx 2)}{6(K \approx 1)} \approx \frac{1}{(n_k \approx 1)^2} \approx \frac{1}{(n \approx K)^2},$$

která má rozdělení F s  $d_1$  a  $d_2$  stupni volnosti.

Za lepší se přitom považuje aproximace rozdělením F. Boxův test je velmi vydatný a vede k zamítnutí hypotézy  $H_0$  i při velmi malých rozdílech kovariančních matic, které by nemusely mít vliv na další výsledky. Předpokladem tohoto testu je vícerozměrná normalita rozdělení, avšak Boxův test je vůči nesplnění této podmínky velmi robustní.

### 5.2.2.3 Směs normálních rozdělení

#### Definice modelu

Model **směsi normálních rozdělení (mixtures of multivariate normal distributions, MNND)** se používá v situacích, kdy u skupiny  $n$  testovacích objektů není známá jejich skupinová příslušnost, jak tomu bylo v předchozích případech. Jeho podrobný popis najdeme např. v ([43], [47], [48]).

Mějme posloupnost nezávislých  $p$ -rozměrných náhodných vektorů  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_n$ , které mají rozdělení  $N_p(\boldsymbol{\mu}_1, \boldsymbol{\Sigma})$  s pravděpodobností  $\pi$  a rozdělení  $N_p(\boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\Sigma})$  s pravděpodobností  $1 \approx \pi$ . Hustotu rozdělení každého z těchto vektorů lze tedy vyjádřit vztahem

$$g(\mathbf{x}) \approx \pi g_1(\mathbf{x}) + (1 \approx \pi) g_0(\mathbf{x}),$$

kde  $g_i$  značí hustotu rozdělení  $N_p(\boldsymbol{\mu}_i, \boldsymbol{\Sigma})$ ,  $i \approx 0, 1$ . Jestliže zavedeme nezávislé náhodné veličiny  $Y_i$ ,  $i \approx 1, \dots, n$ , které budou nabývat hodnoty 1 v případě, že  $\mathbf{X}_i$  má rozdělení  $N_p(\boldsymbol{\mu}_1, \boldsymbol{\Sigma})$ , a hodnoty 0 v případě, že  $\mathbf{X}_i$  má rozdělení  $N_p(\boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\Sigma})$ , převedeme tento model na model normální diskriminační analýzy a klasifikaci jednotek s neznámou skupinovou příslušností můžeme založit na stejné diskriminační funkci. Odhady neznámých parametrů  $\pi, \boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\mu}_1$  a  $\boldsymbol{\Sigma}$  se však budou obecně lišit, neboť jejich odvození bude založeno pouze na hodnotách  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_n$ .

#### Odhady parametrů modelu

Při odhadech neznámých parametrů  $\pi$ ,  $\mu_0$ ,  $\mu_1$  a  $\Sigma$  modelu směsi normálních rozdělání vycházíme ze sdružené hustoty náhodných vektorů  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_n$ , která má tvar:

$$f_{\pi, \mu_0, \mu_1, \Sigma}(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n) = \prod_{i=1}^n [\pi g_1(\mathbf{x}_i) + (1 - \pi) g_0(\mathbf{x}_i)].$$

Metoda maximální věrohodnosti maximalizuje její logaritmus

$$v(\pi, \mu_0, \mu_1, \Sigma) = \ln \prod_{i=1}^n [\pi g_1(\mathbf{X}_i) + (1 - \pi) g_0(\mathbf{X}_i)] = n \ln(2\pi)^{\frac{p}{2}} = n \ln |\Sigma|^{\frac{1}{2}} =$$

$$= \ln \prod_{i=1}^n \exp \left\{ -\frac{1}{2} (\mathbf{X}_i - \mu_1)^T \Sigma^{-1} (\mathbf{X}_i - \mu_1) \right\} \pi + \exp \left\{ -\frac{1}{2} (\mathbf{X}_i - \mu_0)^T \Sigma^{-1} (\mathbf{X}_i - \mu_0) \right\} (1 - \pi).$$

Při zavedení následujícího označení:

$$g(\mathbf{X}) = \pi g_1(\mathbf{X}) + (1 - \pi) g_0(\mathbf{X}),$$

$$w_i^1 = \frac{\pi g_1(\mathbf{X}_i)}{g(\mathbf{X}_i)},$$

$$w_i^0 = \frac{(1 - \pi) g_0(\mathbf{X}_i)}{g(\mathbf{X}_i)}, i = 1, \dots, n$$

můžeme derivace logaritmické věrohodnostní funkce vyjádřit takto:

$$\frac{\partial v}{\partial \pi} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i^1}{\pi} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i^0}{(1 - \pi)},$$

$$\frac{\partial v}{\partial \mu_1} = \sum_{i=1}^n w_i^1 \Sigma^{-1} (\mathbf{X}_i - \mu_1),$$

$$\frac{\partial v}{\partial \mu_0} = \sum_{i=1}^n w_i^0 \Sigma^{-1} (\mathbf{X}_i - \mu_0),$$

$$\frac{\partial v}{\partial \Sigma} = n \Sigma^{-1} \sum_{i=1}^n w_i^1 (\mathbf{X}_i - \mu_1)(\mathbf{X}_i - \mu_1)^T + w_i^0 (\mathbf{X}_i - \mu_0)(\mathbf{X}_i - \mu_0)^T.$$

Soustava věrohodnostních rovnic má kořeny:

$$\hat{\pi} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{w}_i^1,$$

$$\hat{\mu}_1 = \frac{\sum_{i=1}^n \hat{w}_i^1 \mathbf{X}_i}{\sum_{i=1}^n \hat{w}_i^1},$$

$$\hat{\mu}_0 = \frac{\sum_{i=1}^n (1 - \hat{w}_i^1) \mathbf{X}_i}{\sum_{i=1}^n (1 - \hat{w}_i^1)},$$

$$\hat{\Sigma} \equiv \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{w}_i^1 (\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_1)(\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_1)^T \equiv (1 - \hat{w}_i^1)(\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_0)(\mathbf{X}_i - \hat{\boldsymbol{\mu}}_0)^T \approx.$$

Je vidět, že soustava věrohodnostních rovnic pro směs normálních rozdělání se získá z věrohodnostních rovnic pro model normální diskriminační analýzy nahrazením hodnot  $Y_1, \dots, Y_n$  váhami  $w_1^1, \dots, w_n^1$ . Jelikož tyto váhy závisí na samotných neznámých parametrech, musíme odhady  $\hat{\boldsymbol{\mu}}_0, \hat{\boldsymbol{\mu}}_1$  a  $\hat{\Sigma}$  hledat iteračně. V tomto případě nelze prokázat, že se jedná o maximálně věrohodné odhady parametrů  $\boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\mu}_1$  a  $\Sigma$ .

### Ověřování předpokladů modelu

Předpokladem modelu směsi normálních rozdělání je vícerozměrné normální rozdělání v obou skupinách a homoskedasticita, oba tyto předpoklady již byly diskutovány dříve.

#### 5.2.2.4 Souvislosti mezi jednotlivými modely

Mezi modelem směsi normálních rozdělání a modelem normální diskriminační analýzy je jediný rozdíl v tom, že v prvním případě neznáme skupinové příslušnosti objektů, které máme k dispozici pro sestavení klasifikačního pravidla. Lze tedy přejít od jednoho modelu ke druhému, aniž by se změnily jejich parametry, lišit se budou pouze jejich odhady. Dále se dá ukázat, že od obou těchto modelů lze přejít k modelu logistické regrese, opačný přechod však ani v jednom z těchto případů možný není.

Při volbě vhodného diskriminačního modelu se pak držíme těchto doporučení:

- ≡ Neznáme-li zařazení učicích objektů do skupin, použijeme model směsi normálních rozdělání.
- ≡ Pokud toto zařazení známe a můžeme předpokládat normalitu rozdělání v obou skupinách, dáme přednost modelu normální diskriminační analýzy. V případě shody kovariančních matic pak použijeme lineární diskriminační funkci, v opačném případě kvadratickou.
- ≡ Ve všech ostatních případech použijeme model logistické regrese.

#### 5.2.3 Vyhodnocení účinnosti diskriminace

Významnou informací o kvalitě použitého diskriminačního kritéria je pravděpodobnost úspěšné klasifikace jednotek neznámého původu. Tato pravděpodobnost se určí jako podíl správně klasifikovaných objektů a lze ji odhadnout různými způsoby, viz ([37], [38]).

První, nejjednodušší možností, je aplikovat klasifikační pravidlo přímo na ty jednotky, na jejichž základě bylo vytvořeno. Tato metoda se nazývá **resubstituce (resubstitution)** a je zřejmé, že úspěšnost klasifikace získaná touto metodou je nadhodnocená. Dá se totiž očekávat, že pokud klasifikační pravidlo nezařazuje dobře ty jednotky, ze kterých vzniklo, bude jeho účinnost u nových objektů ještě horší. V případě použití metody resubstituce je tedy vhodné doplnit výpočty ještě jiným, nestranným odhadem.

Další metoda spočívá v rozdělení disponibilního datového souboru na dvě části, z nichž jednu použijeme pro odvození diskriminačního kritéria a druhou pro jeho ověření (tzv. **holdout method**). Takto získaný odhad úspěšnosti klasifikace je nestranný, vyžaduje však dostatečně velký datový soubor. Diskriminační kritérium navíc není tak účinné jako v případě, kdyby byly pro jeho odvození použity všechny jednotky souboru.

Doporučit lze tzv. **křížovou kontrolu správnosti** diskriminace (**cross validation**), kdy je diskriminační kritérium postupně odhadnuto na základě údajů o všech jednotkách souboru s výjimkou  $i$ -té,  $i = 1, 2, \dots, n$ , a následně zjištěno, zda byla tato jednotka s užitím kritéria zařazena správně, či nikoli (**leave-one-out method**). Tento odhad pravděpodobnosti mylné klasifikace je téměř nestranný.

Výsledky klasifikace bývá zvykem uvádět v tzv. **klasifikační tabulce (classification table)**, kde na hlavní diagonále jsou počty jednotek zařazených správně, mimo hlavní diagonálu jsou počty jednotek zařazených špatně. Pravděpodobnost úspěšné klasifikace pak odhadujeme jako podíl správně klasifikovaných jednotek v celém souboru.



## 6 Statistické vyhodnocení analyzovaného datového souboru

Zdrojovými daty pro tuto práci byly údaje o 1175 pacientech chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava, kteří zde v letech 2001-2009 podstoupili operaci kolorekta. U každého pacienta byl zaznamenán jeho zdravotní stav před operací (BMI, krevní tlak, tepová frekvence, počet předchozích operací, diagnóza atd.), typ operační techniky, kterou byl operován, a dále údaje popisující průběh operace, pooperační vývoj a případné komplikace. Všechny tyto údaje byly zaznamenány v databázi v MS Excel, k výpočtům byly krom MS Excelu 2003 použity programy Delphi 7, SPSS verze 18 (PASW Statistics 18.0), NCSS 2004 a STATGRAPHICS Plus 5.0.

### 6.1 Popis datového souboru

Do studie byli zahrnuti všichni pacienti starší 18 let, kteří v letech 2001-2009 absolvovali elektivní otevřenou nebo laparoskopickou kolorektální operaci. Z celkového počtu 1175 pacientů bylo 688 mužů (58,6%) a 487 žen (41,4%), s průměrným věkem  $63,5 \pm 13,2$  let. 967 pacientů (82,3%) bylo operováno kvůli malignímu (zhoubnému) onemocnění, jen v 208 případech (17,7%) se jednalo o onemocnění benigní (nezhoubné). Pooperační morbidita byla zaznamenána ve 404 (34,4%) a časná (30 denní) mortalita v 55 (4,7%) případech. Laparoskopickou operaci podstoupilo 650 (55,3%) pacientů, otevřenou 525 (44,7%). Do skupiny laparoskopicky operovaných pacientů byli začleněni pacienti operovaní laparoskopicky nebo manuálně asistovanou laparoskopií (MALCH) a také pacienti, u kterých došlo ke konverzi původně laparoskopicky prováděné operace (těch bylo celkem 56).

Základní strukturu analyzovaného souboru podle operační techniky zachycuje Tabulka 6.1. I když se jednalo o nerandomizovanou studii, rozdíly mezi skupinami v základních charakteristikách nebyly, až na veličinu *pohlaví* ( $p < 0,001$ ), shledány statisticky významnými. Pro testování rozdílů mezi skupinami byl použit **Mannův-Whitneyův test** u spojitých proměnných *věk* a *BMI* (Body mass index), **Kruskalův-Wallisův test** u ordinální proměnné *ASA klasifikace* (American Society of Anaesthesiology Classification) a **chí-kvadrát test dobré shody** u ostatních proměnných, které byly dichotomické.

Soubor však nebyl k dispozici v této podobě od samého počátku jeho zpracovávání, ale byl přibývajícím daty postupně doplňován. První analýza, jejímž cílem byla rekaliibrace skórovacího systému POSSUM za účelem predikce morbidit kolorektálních operací, byla

provedena jen na vzorku 364 pacientů operovaných otevřenou metodou v letech 2001-2006.

*Tabulka 6.1. Základní charakteristiky analyzovaného souboru*

		Laparoskopická technika	Otevřená Technika	Celkem	p-value
<b>Pohlaví:</b>	<b>Muži (n,%)</b>	412 (63,4)	276 (52,6)	688 (58,6)	0,000
	<b>Ženy (n,%)</b>	238 (36,6)	249 (47,4)	487 (41,4)	
<b>Věk:</b>	<b>(průměr±SD), (rozsah;medián)</b>	63,7±12,8 18-97; 65,5	63,1±13,7 19-91; 65	63,5±13,2 18-97; 65	0,460
<b>BMI:</b>	<b>(průměr±SD), (rozsah;medián)</b>	26,6±4,5 14,6-45,7; 26,2	26,4±4,8 13,8-41,6; 26,2	26,5±4,6 13,9-45,7; 26,2	0,602
<b>ASA klasifikace:</b>	<b>1 (n,%)</b>	87 (13,4)	83 (15,8)	170 (14,5)	0,177
	<b>2 (n,%)</b>	304 (46,8)	247 (47,1)	551 (46,9)	
	<b>3 (n,%)</b>	229 (35,2)	178 (33,9)	407 (34,6)	
	<b>4 (n,%)</b>	30 (4,6)	17 (3,2)	47 (4)	
<b>Morbidita:</b>	<b>Ano (n,%)</b>	215 (33,1)	189 (36,0)	404 (34,4)	0,294
	<b>Ne (n,%)</b>	435 (66,9)	336 (64,0)	771 (65,6)	
<b>Mortalita:</b>	<b>Ano (n,%)</b>	31 (4,8)	24 (4,6)	55 (4,7)	0,873
	<b>Ne (n,%)</b>	619 (95,2)	501 (95,4)	1120 (95,3)	
<b>Malignita:</b>	<b>Ano (n,%)</b>	535 (82,3)	432 (82,3)	967 (82,3)	0,992
	<b>Ne (n,%)</b>	115 (17,7)	93 (17,7)	208 (17,7)	

## 6.2 Predikce morbidity kolorektálních operací pomocí rekalibrovaného modelu POSSUM

Skórovací systém POSSUM byl podrobně popsán v Kapitole 3.1. Slouží k predikci pooperační morbidity, což je souhrn definovaných pooperačních komplikací, podle vzorce (3.1), k jehož vytvoření byly použity metody logistické regrese. Připomeňme, že zmíněný vzorec vyjadřuje riziko morbidity  $R$  vztahem:

$$\ln \frac{R}{1 \equiv R} \cong \cong 5,91 \cong 0,16.PS \cong 0,19.OS,$$

kde  $PS$  je fyziologické skóre a  $OS$  operační skóre pacienta (viz Tabulka 3.1 a 3.2). V tomto tvaru je model používán v četných lékařských studiích, které se zabývají porovnáním pooperační morbidity. Cílem této studie bylo zjistit, jak spolehlivý tento model bude při aplikaci na náš specifický datový soubor a zda by nešlo jeho predikční schopnosti zlepšit rekalibrací, tj. přepočtením jeho parametrů metodou logistické regrese aplikovanou přímo na tento soubor.

### 6.2.1 Struktura datového souboru

Zdrojovými daty pro tuto analýzu byly informace o 364 pacientech, kteří byli ve Fakultní nemocnici v Ostravě v letech 2001-2006 operováni v oblasti kolorekta otevřenou technikou. U každého pacienta bylo určeno a zaznamenáno jeho fyziologické skóre ( $PS$ ), operační skóre ( $OS$ ) a informace o výskytu pooperační morbidit, kde hodnota 0 představovala pacienta bez komplikací a hodnota 1 s komplikacemi. Aktuální data byla rozdělena na dvě části. Data 328 pacientů z let 2001-2005 sloužila k odvození modelu, data 36 pacientů z roku 2006 k ověření jeho spolehlivosti.

### 6.2.2 Výsledky analýzy

Při stanovení klasifikačního pravidla byl použit stejný princip, na kterém je založen model POSSUM. Ten vychází z předpokladu, že riziko pooperační morbidit  $R$  lze vyjádřit ve tvaru

$$\ln \frac{R}{1-R} \cong \beta_0 + \beta_1 PS + \beta_2 OS,$$

kde  $PS$  je fyziologické a  $OS$  operační skóre pacienta a  $(\beta_0, \beta_1, \beta_2)^T$  vektor parametrů. Jedná se tedy o model logistické regrese. Jelikož byl odvozen na základě jiných dat, než na která jej chceme použít, nabízí se otázka, zda model odvozený přímo z těchto dat nebude fungovat lépe. K rekaliibraci parametrů modelu POSSUM a k dalším výpočtům byly použity programy MS Excel 2003 a STATGRAPHICS Plus 5.0.

Na základě záznamů 328 pacientů z let 2001-2005 byl metodami logistické regrese vytvořen model, který z hodnot pacientova fyziologického a operačního skóre vyjadřuje riziko jeho pooperační morbidit  $R$  ve tvaru:

$$\ln \frac{R}{1-R} \cong 2,33 + 0,06 \cdot PS + 0,07 \cdot OS, \quad (6.1)$$

tedy

$$R \cong \frac{e^{2,33+0,06PS+0,07OS}}{1+e^{2,33+0,06PS+0,07OS}}. \quad (6.2)$$

Tento model byl aplikován na skupinu 36 pacientů z roku 2006. Rovnicí (6.2) bylo pro každého pacienta vypočteno riziko jeho pooperační morbidit a v případě  $R \leq 0,5$  byl pacient zařazen do skupiny 0 (bez komplikací), v opačném případě do skupiny 1 (s komplikacemi). Tato predikovaná morbidita pak byla porovnána se skutečnou s těmito výsledky:

- ≅ počet správně zařazených pacientů: 26,
- ≅ počet nesprávně zařazených pacientů: 10,
- ≅ úspěšnost klasifikace: **72,22%**.

Následně byl na tutéž skupinu pacientů aplikován původní model POSSUM, pro který

jsme obdrželi tyto výsledky:

- ≡ počet správně zařazených pacientů: 25,
- ≡ počet nesprávně zařazených pacientů: 11,
- ≡ úspěšnost klasifikace: **69,44%**.

Jelikož “holdout” princip, který zde byl použit, přináší nestranný odhad úspěšnosti klasifikace, můžeme říci, že námi rekalibrovaný model (6.1) má lepší predikční vlastnosti než model POSSUM, převzatý z referencí.

Uspokojivé výsledky byly obdrženy rovněž u věrohodnostního testu pro koeficienty logistické regrese, *OS* a *PS*. Z Tabulky 6.2 je patrné, že jsou oba statisticky významné na hladině významnosti 0,05.

*Tabulka 6.2. Věrohodnostní test pro koeficienty logistické regrese*

Faktor	Chí-kvadrát	Počet stupňů volnosti	p-value
Operační skóre	6,421	1	0,011
Fyziologické skóre	5,376	1	0,020

Jsme tedy oprávněni přijmout model (6.1) pro predikci morbidit (komplikací) u pacientů podstupujících otevřenou kolorektální operaci ve specifických podmínkách chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava s úspěšností 72%.

### **6.2.3 Shrnutí**

Metody logistické regrese byly aplikovány na aktuální lékařská data, která popisovala výsledky otevřených operací kolorekta prováděných na chirurgické klinice Fakultní nemocnice Ostrava v letech 2001-2006. Hodnoty operačního a fyziologického skóre pacientů operovaných v letech 2001-2005 byly použity k rekalibraci skórovacího systému POSSUM, používaného v chirurgické praxi k predikci pooperační morbidit. Predikční vlastnosti nového i původního modelu byly demonstrovány na skupině pacientů z roku 2006. Ukázalo se, že nově vytvořený model vystihuje charakter specifických dat chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava lépe než referenční model POSSUM a lze ho zde použít pro predikci morbidit pacientů podstupujících otevřenou kolorektální operaci s úspěšností 72%.

### 6.3 Užití diskriminační analýzy k nalezení rizikových faktorů konverze a k vytvoření modelu pro její predikci

Tato studie je zaměřena na nalezení rizikových faktorů konverze a tvorbu predikčního modelu, který by byl z hodnot faktorů, naměřených u pacienta před operací, schopen předpovědět, zda u pacienta dojde ke konverzi, bude-li operován laparoskopicky. Laparoskopické operace jsou obecně spojovány s menším operačním stresem a příznivějším pooperačním průběhem. Výsledky konvertovaných operací už tak příznivé nejsou, a jelikož bývají spojovány s četnými komplikacemi a horším přežíváním, je žádoucí, aby se u pacientů s vysokým rizikem konverze zvolil otevřený operační postup.

#### 6.3.1 Úprava datového souboru před analýzou

K této analýze byl již k dispozici kompletní datový soubor čítající údaje o 1175 pacientech chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava, kteří zde v letech 2001-2009 podstoupili operaci kolorekta. Z tohoto souboru bylo pro studii vybráno 649 pacientů, kteří byli operováni laparoskopicky. Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 18-97 let s průměrnou hodnotou 63,7 let. Ke konverzi došlo v 54 případech (8,3%).

Na začátku studie bylo třeba vybrat potenciální rizikové faktory konverze. Rizikovými faktory konverze se zabývá mnoho lékařských studií, například ([24], [49], [50]). V souladu s těmito studiemi a se zkušenostmi chirurgů z Fakultní nemocnice Ostrava bylo vybráno šest nezávislých veličin, u kterých byl předpoklad, že by mohly mít statisticky významný vliv na konverzi laparoskopických operací kolorekta. Jsou to veličiny: *pohlaví*, *BMI*, *ASA klasifikace*, *stádium nádoru*, *PPO (počet předchozích operací)* a *ZOV (závažnost operačního výkonu)*. Další veličinou zahrnutou do analýzy byla *operační technika*, u které byly rozlišovány dva stavy – laparoskopie s konverzí a bez konverze.

Nominálním proměnným bylo nutno před provedením analýzy přiřadit číselné hodnoty. Toto přiřazení bylo provedeno následovně: *pohlaví* (1 - žena, 0 - muž), *ASA klasifikace* (hodnoty 1 - 4 byly přiřazeny v souladu s klasifikací stavu nemocného podle American Society of Anesthesiologists viz [28]), *stádium nádoru* (hodnoty 1 - 4 byly přiřazeny v souladu s TNM klasifikací (histological tumour node metastasis classification for colorectal cancer [51]), hodnota 0 reprezentuje benigní onemocnění), *závažnost operačního výkonu* (hodnoty 2, 4, 8 byly přiřazeny v souladu s metodami publikovanými Copelandem a kol. [22]). U třídícího kritéria - *operační techniky*, reprezentuje hodnota 1 laparoskopii s konverzí, 0 bez konverze.

### 6.3.2 Nalezení rizikových faktorů konverze metodou FDA

Pro úvodní představu o výběrovém souboru byly vypočteny nejprve základní popisné statistiky ve skupinách, viz Tabulka 6.3. Pro testování rozdílů mezi skupinami byl použit **Mann-Whitneyův test** u spojitě proměnné *BMI*, **chí-kvadrát test** u dichotomické proměnné *pohlaví* a **Kruskal-Wallisův test** u ostatních proměnných, které byly ordinální. Vidíme, že statisticky významné rozdíly mezi hodnotami ve skupinách se vyskytují u proměnné *ASA klasifikace* ( $p = 0,011$ ) a *ZOV* ( $p = 0,008$ ).

Tabulka 6.3. Základní popisné statistiky ve skupinách

		Skupina 1	Skupina 2	Celkem	p-value
<b>Pohlaví:</b>	<b>Muži (n,%)</b>	40 (74,1)	371 (62,4)	411 (63,3)	0,087
	<b>Ženy (n,%)</b>	14 (25,9)	224 (37,6)	238 (36,7)	
<b>BMI:</b>	<b>(průměr±SD), (rozsah;medián)</b>	27,1±4,9 14,6-45,7; 26,2	26,5±4,4 13,8-41,6; 26,2	26,6±4,5 13,9-45,7; 26,2	0,205
<b>ASA klasifikace:</b>	<b>1 (n,%)</b>	10 (18,5)	77 (12,9)	87 (13,4)	0,011
	<b>2 (n,%)</b>	31 (57,4)	274 (46,1)	305 (47,0)	
	<b>3 (n,%)</b>	13 (24,1)	216 (36,3)	229 (35,3)	
	<b>4 (n,%)</b>	0 (0)	28 (4,7)	28 (4,3)	
<b>Stádium:</b>	<b>0 (n,%)</b>	14 (25,9)	101 (17,0)	115 (17,7)	0,570
	<b>1 (n,%)</b>	5 (9,3)	86 (14,5)	91 (14,0)	
	<b>2 (n,%)</b>	8 (14,8)	125 (21,0)	133 (20,5)	
	<b>3 (n,%)</b>	20 (37,0)	185 (31,1)	205 (31,6)	
	<b>4 (n,%)</b>	7 (13,0)	98 (16,5)	105 (16,2)	
<b>PPO:</b>	<b>0 (n,%)</b>	26 (48,1)	331 (55,6)	357 (55,0)	0,355
	<b>1 (n,%)</b>	21 (38,9)	188 (31,6)	209 (32,2)	
	<b>2 (n,%)</b>	5 (9,3)	63 (10,6)	68 (10,5)	
	<b>3 (n,%)</b>	2 (3,7)	11 (1,8)	13 (2,0)	
	<b>4 (n,%)</b>	0 (0,0)	2 (0,3)	2 (0,3)	
<b>ZOV:</b>	<b>2 (n,%)</b>	1 (1,9)	87 (14,6)	88 (13,6)	0,008
	<b>4 (n,%)</b>	41 (75,9)	420 (70,6)	461 (71,0)	
	<b>8 (n,%)</b>	12 (22,2)	88 (14,8)	100 (15,4)	

Jsou-li rozdíly mezi skupinami významné ve vícerozměrném kontextu, bylo ověřeno **vícerozměrnou analýzou rozptylu (multivariate analysis of variance, MANOVA)** ([37], [38]). Předpokladem této analýzy je normalita rozdělení a shoda kovariančních matic v obou skupinách. I když analyzovaný soubor nesplňuje předpoklad normality, podmínku homoskedasticity můžeme podle Boxova testu považovat za splněnou, viz Tabulka 6.4 ( $p = 0,660$ ).

Tabulka 6.4. Boxův test

<b>Boxovo M</b>	18,584
<b>F aproximace</b>	0,849
<b>p-value</b>	0,660

Bylo tedy přistoupeno k analýze rozptylu, jejíž výsledky zachycuje Tabulka 6.5. Pomocí všech čtyř testových statistik (Wilks, Hotelling-Lawley, Pillai, Roy) byla na hladině významnosti 1% zamítnuta hypotéza o shodě vektorů skupinových průměrů ( $p < 0,01$ ). Vliv sledovaných šesti veličin na způsob dokončení operace byl tedy prokázán. Doplňující jednorozměrné testy pro jednotlivé proměnné pak ukázaly, že významné rozdíly mezi skupinovými průměry se projevují zejména u proměnných *ASA klasifikace* a *závažnost operačního výkonu*, tyto proměnné by tedy případnou konverzi měly ovlivňovat nejvíce. Diskriminační analýza byla použita pro potvrzení tohoto faktu.

*Tabulka 6.5. Vícerozměrná analýza rozptylu*

<b>MANOVA</b>					
<b>Faktor: operační technika</b>					
	<b>Hodnota testového kritéria</b>	<b>Počet stupňů volnosti 1</b>	<b>Počet stupňů volnosti 2</b>	<b>F aproximace</b>	<b>p-value</b>
<b>Wilks</b>	0,972	6	642	3,08	0,006
<b>Hotelling-Lawley</b>	0,029	6	642	3,08	0,006
<b>Pillai</b>	0,028	6	642	3,08	0,006
<b>Roy</b>	0,029	6	642	3,08	0,006
<b>Pohlaví</b>	0,680	1	647	2,93	0,087
<b>BMI</b>	17,350	1	647	0,87	0,352
<b>ASA klasifikace</b>	3,667	1	647	6,52	0,011
<b>Stádium nádoru</b>	0,940	1	647	0,52	0,470
<b>PPO</b>	0,388	1	647	0,64	0,424
<b>ZOV</b>	15,123	1	647	5,26	0,022

K určení významnosti jednotlivých proměnných pro separaci skupin doporučuje Huberty [38] korelační koeficienty mezi kanonickou proměnnou a původními proměnnými. Tyto koeficienty, určené vztahem (5.7), jsou vypočteny v Tabulce 6.6.

*Tabulka 6.6. Korelační koeficienty mezi kanonickou proměnnou a původními proměnnými*

<b>Proměnná</b>	<b>Koeficient</b>
<b>ASA klasifikace</b>	,592
<b>ZOV</b>	-,531
<b>Pohlaví</b>	,397
<b>BMI</b>	-,216
<b>PPO</b>	-,185
<b>Stádium nádoru</b>	,168

Koeficienty s větší absolutní hodnotou odpovídají proměnným s větší diskriminační schopností, což znamená, že nejvýznamnější proměnnou pro odlišení pacientů s konverzí a bez konverze je veličina *ASA klasifikace* s koeficientem 0,592. Větší hodnoty této proměnné

přítom znamenají menší riziko konverze, což plyne z hodnot skupinových centroidů (Tabulka 6.7). Z toho vyplývá, že není důvod vyhýbat se laparoskopickým technikám u pacientů s vyšší hodnotou ASA klasifikace (což jsou pacienti rizikovější, s horším zdravotním stavem), jak se tomu mnohdy děje.

Tabulka 6.7. Skupinové centoridy

Skupina	Skupinový centroid
0	0,051
1	-0,562

Další významnou proměnnou pro diskriminaci je pak proměnná *závažnost operačního výkonu (ZOV)* s koeficientem -0,531. Větší hodnoty této proměnné znamenají větší riziko konverze (záporný koeficient). Zde se potvrdilo očekávání lékařů, neboť rozsáhlé operační výkony obecně převyšují technické možnosti laparoskopické chirurgie a pro jejich provedení je lepší volit otevřené operační postupy.

Následující dvě proměnné – *pohlaví* a *BMI*, už jsou pro diskriminaci méně významné, nicméně analýza potvrdila jejich očekávaný vliv na konverzi. Kladný koeficient u proměnné *pohlaví* vypovídá o menším riziku konverze u žen, které jsou obecně lépe operovatelné v oblasti kolorekta díky širší pánvi. Vyšší body mass index pak znamená vyšší riziko konverze, což potvrzují mnohé lékařské studie. Např. Pilarsky a kol. [50] uvádí významně větší podíl konverzí a komplikací u laparoskopických operací kolorekta pro obézní pacienty s BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup>.

### 6.3.3 Vytvoření statistického modelu pro predikci konverze

Jelikož u vstupních dat máme k dispozici informaci o příslušnosti jednotlivých objektů ke skupinám, nebudeme pro klasifikaci používat model směsi normálních rozdělení. Protože vstupní data nesplňují podmínku vícerozměrné normality, jeví se jako nejvhodnější použít pro klasifikaci model logistické regrese, který tuto normalitu nevyžaduje.

#### 6.3.3.1 Model logistické regrese

Model logistické regrese pro predikci konverze laparoskopických operací kolorekta byl vytvořen na základě hodnot následujících šesti veličin: *pohlaví*, *BMI*, *ASA klasifikace*, *stádium nádoru*, *PPO (počet předchozích operací)* a *ZOV (závažnost operačního výkonu)*,



naměřených u 649 pacientů před operací. Pomocí metod logistické regrese, algoritmizované a implementované v rámci statistického software SPSS 18, byly vypočteny koeficienty tohoto modelu, který pro konkrétního pacienta vyjadřuje riziko konverze  $R$  vztahem:

$$\ln \frac{R}{1 \approx R} \approx 2,990 \approx 0,789x_1 \approx 0,046x_2 \approx 0,595x_3 \approx 0,013x_4 \approx 0,296x_5 \approx 0,160x_6 \quad (6.3)$$

kde:

- $\approx x_1$  je hodnota proměnné *pohlaví*,
- $\approx x_2$  je hodnota proměnné *BMI*,
- $\approx x_3$  je hodnota proměnné *ASA klasifikace*,
- $\approx x_4$  je hodnota proměnné *stádium nádoru*,
- $\approx x_5$  je hodnota proměnné *PPO*,
- $\approx x_6$  je hodnota proměnné *ZOV*

naměřená u tohoto pacienta. Z rovnice (6.3) bylo pro každého pacienta vypočteno riziko konverze a v případě  $R \leq 0,5$  byl pacient zařazen do skupiny 0 (bez konverze), v opačném případě do skupiny 1 (s konverzí). Tyto predikované hodnoty pak byly porovnány se skutečnými a výsledky prezentovány v Tabulce 6.8.

Tabulka 6.8. Klasifikační tabulka pro model logistické regrese

Pozorovaná skupinová příslušnost		Predpovězená skupinová příslušnost		
		Skupina		Predpovězeno správně (%)
		0	1	
Skupina	0	595	0	100
	1	54	0	0
Celkem		649	0	91,7

Model logistické regrese je neparametrický a neklade žádné podmínky na rozdělení vstupních dat, předpokládá však specifický tvar pravděpodobnosti  $P(Y = 1 \mid \mathbf{X} = \mathbf{x})$ . Hosmerův-Lemeshowův test (Tabulka 6.9) v našem případě tento předpoklad nezamítá.

Tabulka 6.9. Hosmerův-Lemeshowův test

Chí-kvadrát	Počet stupňů volnosti	p-value
10,315	8	,244

Výsledky klasifikace touto metodou nicméně uspokojivé nejsou. Úspěšnost klasifikace je sice 91,7%, ale je jí dosaženo tím, že daný model zařazuje všechny pacienty do skupiny 0 (bez

konverze), což v praxi nepřináší žádný užitek. Špatné predikční vlastnosti této metody jsou způsobeny tím, že pacienti s konverzí představují pouze 8,3% výběrového souboru (přibližně stejné je i jejich zastoupení v celé populaci), v našem případě je tedy nutné použít pro klasifikaci jinou metodu než klasickou logistickou regresi.

### 6.3.3.2 Model normální diskriminační analýzy

Jedním z předpokladů normální diskriminační analýzy je vícerozměrné normální rozdělení ve skupinách. Nesplnění tohoto požadavku nebrání samotnému sestavení klasifikačního pravidla, může však být příčinou toho, že pravidlo nebude optimální ve smyslu podílu správně zařazených pacientů (viz [38]). Přistupme tedy k jeho odvození.

Výsledek Boxova testu (Tabulka 6.4) nezamítá hypotézu o shodě kovariančních matic v obou skupinách, pro klasifikaci tedy zvolíme lineární model. Koeficienty lineárních diskriminačních funkcí pro obě skupiny jsou zachyceny v Tabulce 6.10:

Tabulka 6.10. Koeficienty lineárních diskriminačních funkcí

	Skupina	
	0	1
<b>Pohlaví</b>	2,274	1,576
<b>BMI</b>	1,234	1,273
<b>ASA klasifikace</b>	2,811	2,269
<b>Stádium nádoru</b>	1,395	1,384
<b>PPO</b>	,527	,810
<b>ZOV</b>	1,550	1,726
<b>Konstanta</b>	-25,759	-26,359

Pro konkrétního pacienta tedy vypočteme hodnotu diskriminační funkce pro skupinu 0 jako:

$$y_0 \approx 2,274 \cdot x_1 \approx 1,234 \cdot x_2 \approx 2,811 \cdot x_3 \approx 1,395 \cdot x_4 \approx 0,527 \cdot x_5 \approx 1,550 \cdot x_6 - 25,759 \quad (6.4)$$

a pro skupinu 1 jako:

$$y_1 \approx 1,576 \cdot x_1 \approx 1,273 \cdot x_2 \approx 2,269 \cdot x_3 \approx 1,384 \cdot x_4 \approx 0,810 \cdot x_5 \approx 1,726 \cdot x_6 - 26,359, \quad (6.5)$$

kde:

$\approx x_1$  je hodnota proměnné *pohlaví*,

$\approx x_2$  je hodnota proměnné *BMI*,

$\approx x_3$  je hodnota proměnné *ASA klasifikace*,

$\approx x_4$  je hodnota proměnné *stádium nádoru*,

$\approx x_5$  je hodnota proměnné *PPO*,

$\approx x_6$  je hodnota proměnné *ZOV*

naměřená u tohoto pacienta. Každý pacient je pak zařazen do té skupiny (s konverzí nebo bez

konverze), které přísluší vyšší hodnota diskriminační funkce.

Účinnost diskriminace byla odhadnuta nejprve metodou resubstituce. Každý pacient byl na základě hodnot diskriminačních funkcí (6.4), (6.5) zařazen do jedné ze dvou skupin – s konverzí nebo bez konverze. Vypočtená příslušnost ke skupině pak byla porovnána se skutečnou a výsledky zachyceny v Tabulce 6.11. V její horní polovině („Resubstituce“) vidíme na hlavní diagonále počty (v její druhé části procenta) správně zařazených pacientů. Těch je celkem 407, z toho 369 bez konverze a 38 s konverzí. Správně zařazeno bylo tedy 62,7% pacientů, což je hodnota udávající úspěšnost klasifikace metodou resubstituce. Odhad pravděpodobnosti úspěšného zařazení pacienta touto metodou je však nadhodnocený, proto byla použita ještě metoda křížové kontroly správnosti. Její výsledky jsou zachyceny v dolní polovině tabulky („Křížová kontrola správnosti“). Touto metodou získáváme téměř nestranný odhad úspěšnosti naší klasifikace, který činí 61,6%. Na základě hodnot lineárních diskriminačních funkcí (6.4) a (6.5) jsme tedy schopni předpovědět riziko konverze u pacientů podstupujících laparoskopickou operaci kolorekta s pravděpodobností 61,6%.

*Tabulka 6.11. Klasifikační tabulka pro model NDA*

Pozorovaná skupinová příslušnost			Předpovězená skupinová příslušnost		
		Skupina	0	1	Celkem
Resubstituce	Počet	0	369	226	595
		1	16	38	54
	%	0	62	38	100
		1	29,6	70,4	100
Křížová kontrola správnosti	Počet	0	369	226	595
		1	23	31	54
	%	0	62	38	100
		1	42,6	57,4	100
62,7% správně zařazených u metody resubstituce					
61,6% správně zařazených u metody křížové kontroly správnosti					

Nízká predikční schopnost obou modelů vedla ke snaze klasifikaci zpřesnit. Jako prostředek byla zvolena aplikace tzv. tendenčních skóre (propensity score).

### 6.3.3.3 Aplikace tendenčních skóre

V našem případě bylo tendenčních skóre použito pro účely zlepšení predikčních schopností logistického modelu, který při predikci konverze laparoskopických operací kolorekta nesprávně zařazoval všechny pacienty s konverzí, neboť jejich podíl v analyzovaném souboru činil pouze 8,3%. V případě, kdy zastoupení jedné ze skupin v populaci je nízké, jak tomu je

právě v našem případě, nevykazuje model logistické regrese dobré predikční vlastnosti, viz [52]. Zařazením všech objektů do skupiny s výrazně vyšším zastoupením je sice dosaženo vysokého podílu správně zařazených objektů (v našem případě 91,7%), v praxi však takový model nepřináší žádný užitek.

Jako vhodné řešení zmíněného problému se nabízí možnost použít pro tvorbu logistického modelu jen určitou část dat, ve které by byl podíl konvertovaných operací vyšší. To ovšem znamená některé nekonvertované případy z analýzy vypustit a otázkou je, podle jakého pravidla přitom postupovat. V zájmu dosažení „**stejnorodosti**“ mezi oběma vybranými skupinami pacientů byla pro tento účel použita tendenční skóre. Hlediskem stejnorodosti pak byla zvolena **tendence pacientů k pooperační morbiditě**.

Jako faktory, které ovlivňují pooperační morbiditu pacientů podstupujících kolorektální operace, byly lékaři vybrány tyto: *věk*, *arytmie*, *hypertenze*, *ischemická choroba srdeční (ICHS)*, *diabetes mellitus (DM)*, *cerebrovaskulární onemocnění (CO)*, *jaterní onemocnění (JO)*, *pulmonální onemocnění (PO)* a *renální onemocnění (RO)*. Na základě hodnot těchto faktorů byl metodou logistické regrese odvozen predikční model, který pro konkrétního pacienta vyjadřuje riziko pooperační morbidity následovně:

$$\ln \frac{R}{1+R} \approx 1,023 \approx 0,001x_1 \approx 0,031x_2 \approx 0,348x_3 \approx 0,121x_4 \approx 0,228x_5 \approx 0,147x_6 \approx 0,113x_7 \approx 0,876x_8 \approx 0,241x_9 \quad (6.6)$$

kde:

- $\approx x_1$  je hodnota proměnné *věk*,
- $\approx x_2$  je hodnota proměnné *arytmie*,
- $\approx x_3$  je hodnota proměnné *hypertenze*,
- $\approx x_4$  je hodnota proměnné *CO*,
- $\approx x_5$  je hodnota proměnné *PO*,
- $\approx x_6$  je hodnota proměnné *DM*,
- $\approx x_7$  je hodnota proměnné *RO*,
- $\approx x_8$  je hodnota proměnné *JO*,
- $\approx x_9$  je hodnota proměnné *ICHS*

naměřená u tohoto pacienta.

Pro každého pacienta byla rovnicí (6.6) vypočtena pravděpodobnost pooperační morbidity - jeho tendenční skóre. Ke každému pacientu ze skupiny 1 (s konverzí) byl pak vyhledán pacient ze skupiny 0 (bez konverze) se stejným tendenčním skóre (pokud takový existoval).

K tomuto vyhledávání posloužil program vytvořený v jazyce Delphi, verze 7. Z celkového počtu 649 pacientů tak vznikl výběr čítající 52 dvojic, tedy 104 pacientů. Tento výběr byl použit pro tvorbu modelu logistické regrese k účelům predikce konverze laparoskopických operací kolorekta, který byl následovně aplikován na původní soubor všech 649 pacientů s výsledky zachycenými v Tabulce 6.12.

Z výběrového souboru 104 pacientů, ze kterého byl model odvozen, bylo správně zařazeno 67 pacientů, tedy 64,4%. Ze zbylých 545 pacientů bylo správně klasifikováno 315, tedy 57,8%. Celkový podíl správně zařazených pacientů tak činí 58,9%.

*Tabulka 6.12. Klasifikační tabulka pro model logistické regrese po aplikaci tendenčních skóre*

Pozorovaná skupinová příslušnost	Předpovězená skupinová příslušnost					
	Výběr			Zbytek		
	Skupina		Předpovězeno správně (%)	Skupina		Předpovězeno správně (%)
	0	1		0	1	
Skupina 0	34	18	65,4	314	229	57,8
Skupina 1	19	33	63,5	1	1	50,0
Celkem (%)			64,4			57,8

Lze jistě diskutovat o rizikových faktorech pooperační morbidity a rizikových faktorech konverze, které se sice mohou částečně překrývat, ale mohou být pro obě pozorované charakteristiky (pooperační morbiditu a konverzi) i rozdílné. Vzhledem k dosaženým výsledkům se pak jeví použití tendence pacientů k pooperační morbiditě pro predikci konverze jako méně vhodné.

### 6.3.4 Shrnutí

Byla analyzována aktuální lékařská data, kterými byly údaje o 649 pacientech chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava, kteří zde v letech 2001-2009 podstoupili laparoskopickou operaci kolorekta. Z jejich údajů byly použity hodnoty šesti nezávislých veličin: *pohlaví*, *BMI*, *ASA klasifikace*, *stádium nádoru*, *počet předchozích operací* a *závažnost operačního výkonu* a dále hodnoty veličiny *operační technika*, která hrála roli třídícího kritéria. U této veličiny byly rozlišovány dva stavy - laparoskopie s konverzí a bez konverze.

Data byla zpracována metodami diskriminační analýzy s cílem zjistit, které z uvažovaných šesti veličin mají významný vliv na případnou konverzi, a získat klasifikační pravidlo, které by umožnilo u pacientů před operací předpovědět, jestli ke konverzi dojde či nikoli.

Jako veličiny s největším vlivem na případnou konverzi byly na základě korelačních koeficientů mezi kanonickou proměnnou a původními proměnnými stanoveny veličiny *ASA klasifikace* a *závažnost operačního výkonu*. Menší hodnoty veličiny *ASA klasifikace* a vyšší hodnoty veličiny *závažnost operačního výkonu* přitom znamenají větší riziko konverze.

Model pro predikci konverze získaný metodou normální diskriminační analýzy umožňuje předpovídat konverzi s úspěšností 61,6%, model logistické regrese modifikovaný použitím tendenčních skóre má pravděpodobnost správné klasifikace 58,9%. Prostý model logistické regrese odvozený z původního datového souboru měl sice úspěšnost klasifikace 91,7%, ale protože zařazoval všechny pacienty do skupiny 0 (bez konverze), nemá v praxi žádné uplatnění.

#### **6.4 Porovnání dlouhodobého přežívání otevřených a laparoskopických operací kolorekta**

Tato část dizertační práce se zabývá porovnáním výsledků laparoskopických a otevřených operací kolorekta z hlediska **dlouhodobého přežívání**. Analýza byla provedena na základě údajů o 850 pacientech s diagnózou **kolorektálního karcinomu**, kteří byli v letech 2001-2009 operováni na chirurgické klinice Fakultní nemocnice Ostrava. Podle závěrů předchozí studie [53], která byla provedena na této klinice, je z hlediska délky přežívání laparoskopická technika statisticky významně lepší než otevřená v případě operací karcinomu v oblasti kolon. Pokud jde o operace karcinomu v oblasti rekta, jeví se obě operační techniky jako ekvivalentní. Hlavním cílem naší studie je ověřit věrohodnost těchto závěrů aplikací tzv. **tendenčních skóre** (viz Kapitola 3.2). Jelikož studie **není randomizovaná** (typ operační techniky nebyl pacientům přiřazován náhodně), není zaručena stejnorodost porovnávaných skupin pacientů v celé řadě důležitých charakteristik a aplikace tendenčních skóre pomáhá tento problém odstranit.

Doba přežití u obou operčních technik byla porovnána pomocí křivek přežití, k jejichž odhadům posloužila **Kaplan-Meierova metoda** (Kapitola 4.5). Vyhodnocení rozdílu mezi těmito křivkami bylo provedeno pomocí **Breslowova a Mantel-Coxova (log-rank) testu** (Kapitola 4.6).

### 6.4.1 Popis analyzovaného souboru

Zdrojovými daty pro tuto analýzu byly údaje o 850 pacientech chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava, kteří zde v letech 2001-2009 podstoupili operaci kolorektálního karcinomu. Z monitorovaných údajů byly pro naši studii podstatné: datum operace, datum poslední kontroly a informace, zda pacient zemřel či nikoliv. Pro aplikaci tendenčních skóre pak byly důležité hodnoty veličin: *věk*, *BMI*, *ASA klasifikace*, *ICHS* (výskyt ischemické choroby srdeční), *DM* (diabetes mellitus), a *stádium nádoru*, které mohou výrazně ovlivnit pooperační mortalitu. Pacienti, u nichž některý z těchto údajů chyběl, nebyli do studie zařazeni. Z celkového počtu 850 pozorování tak bylo použito jen 809, z nichž 500 odpovídalo karcinomu tlustého střeva (colon) a 309 karcinomu konečníku (rectum).

### 6.4.2 Vyhodnocení výsledků operací v oblasti kolon

Operaci s diagnózou rakoviny tlustého střeva prodělalo 500 pacientů, z toho 202 mužů a 298 žen ve věkovém rozmezí 26-97 let. Jejich záznamy byly zkoumány s cílem zjistit, jestli se obě operační techniky - laparoskopická a otevřená, významně liší v době přežívání. Nejprve bylo pro konstrukci Kaplan-Meierových odhadů použito všech 500 pozorování.

Z celkového počtu 500 operací bylo 272 provedeno laparoskopicky a 228 otevřeně. Počet cenzorovaných i necenzorovaných případů v obou skupinách vidíme v Tabulce 6.13.

Tabulka 6.13. Počty cenzorovaných pozorování – karcinom kolon (500 případů)

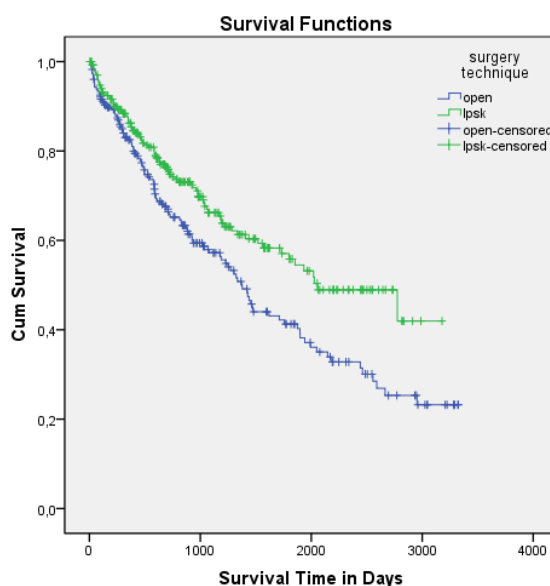
Operační technika	Celkem	Necenzorováno	Cenzorováno	Cenzorováno (%)
Otevřená	228	115	113	49,6%
Laparoskopická	272	89	183	67,3%
Celkem	500	204	296	59,2%

V Tabulce 6.14 jsou uvedeny mediány a střední hodnoty doby přežití u obou skupin. Již z těchto hodnot je patrné, že pacienti operovaní laparoskopicky přežívali déle (průměrně 1980 dnů od operace) než pacienti operovaní otevřeně (průměrně 1613 dnů). Ještě markantnějšího rozdílu si můžeme všimnout u mediánů obou skupin, jejichž hodnoty jsou 1372 dnů u otevřených a 2056 dnů u laparoskopických operací.

Tabulka 6.14. Mediány a střední doby přežívání – karcinom kolon (500 případů)

Operační technika	Střední doba přežívání				Medián			
	Odhad	Směrodat. odchylka	95% konfidenční interval		Odhad	Směrodat. odchylka	95% konfidenční interval	
			Dolní hranice	Horní hranice			Dolní hranice	Horní hranice
Otevřená	1612,55	95,54	1425,30	1799,81	1372	102,88	1170,35	1573,65
Laparoskopická	1979,99	96,56	1790,74	2169,24	2056	324,95	1419,11	2692,89
Dohromady	1817,61	71,04	1678,37	1956,84	1731	163,21	1411,11	2050,89

Názornou představu o dobách přežívání pacientů obou skupin získáme z vizuálního porovnání jejich křivek přežití, viz Obrázek 6.1.



Obrázek 6.1. Křivky přežití – karcinom kolon (500 případů)

Jelikož křivka přežití pro skupinu 1 - laparoskopie, leží výrazně nad křivkou přežití pro skupinu 0 - otevřené operace, mohli bychom konstatovat, že laparoskopické operace v oblasti kolorekta dosahují z hlediska dlouhodobého přežívání mnohem lepších výsledků než operace otevřené. Že je rozdíl mezi nimi statisticky významný (na hladině významnosti 0,05), bylo potvrzeno jak Breslowovým testem tak log-rank testem, jejichž výsledky zachycuje Tabulka 6.15.

Tabulka 6.15. Breslowův a log rank test – karcinom kolon (500 případů)

	Chí-kvadrát	Počet stupňů volnosti	p-value
Log rank test	8,510	1	,004
Breslowův test	5,637	1	,018



Nicméně tyto výsledky mohou být zavádějící, jelikož naše studie není randomizovaná. Porovnávání skupiny pacientů se tak mohou významně lišit v celé řadě charakteristik, což může zapříčinit výraznou převahu pacientů s větší tendencí k pooperační mortalitě v některé z těchto skupin. Abychom se vypořádali s tímto problémem, byla pro každého pacienta vypočtena pravděpodobnost jeho úmrtí (jeho tendenční skóre) a z původního nerandomizovaného výběru se provedl výběr užší, ve kterém byli zastoupeni pouze ti pacienti, kteří měli ve druhé skupině vhodný protějšek - pacienta se stejným skóre. Aplikace tendenčních skóre tak zajistila alespoň jistý stupeň randomizace a eliminovala vliv přidružených faktorů na výsledky analýzy.

Pomocí normální diskriminační analýzy byly nalezeny parametry, které mají významný vliv na úmrtí pacienta po provedené operaci. Jsou to veličiny: *věk*, *BMI*, *ASA klasifikace*, *ICHs*, *DM*, a *stádium nádoru*. Na základě těchto šesti proměnných byl vytvořen model logistické regrese, který pro konkrétního pacienta vyjadřuje riziko jeho pooperační mortality *R* vztahem:

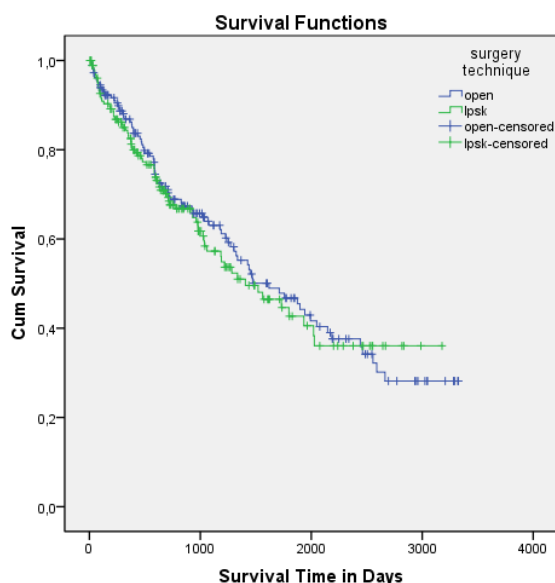
$$\ln \frac{R}{1-R} \approx 3,789 \approx 0,020x_1 \approx 0,048x_2 \approx 0,105x_3 \approx 0,539x_4 \approx 0,407x_5 \approx 1,014x_6 \quad (6.7)$$

kde:

- $\approx x_1$  je hodnota proměnné *věk*,
- $\approx x_2$  je hodnota proměnné *BMI*,
- $\approx x_3$  je hodnota proměnné *ASA klasifikace*,
- $\approx x_4$  je hodnota proměnné *ICHs*,
- $\approx x_5$  je hodnota proměnné *DM*,
- $\approx x_6$  je hodnota proměnné *stádium nádoru*

naměřená u tohoto pacienta. Pomocí rovnice (6.7) bylo pro každého pacienta vypočteno riziko jeho úmrtí, jeho tendenční skóre, a každému pacientu ze skupiny 1 (laparoskopické operace) byl přiřazen pacient ze skupiny 0 (otevřené operace) se stejným skóre (pokud takový pacient existoval). Touto cestou byl pořízen výběr 366 pacientů, rozdělených do dvou stejně velkých skupin, které byly srovnatelné ve smyslu tendence pacientů k pooperační mortalitě.

V souboru získaném touto selekcí bylo 56,6% cenzorovaných případů, ve skupině 1 tvořil jejich podíl 59,6%, ve skupině 0 pak 53,6%. Pro obě nové skupiny byly zkonstruovány Kaplan-Meierovy křivky přežití, jejichž grafy jsou zachyceny na Obrázku 6.2.



Obrázek 6.2. Křivky přežití – karcinom kolon (366 případů)

Vidíme, že poloha obou křivek je nyní zcela odlišná. Křivka přežití u laparoskopických operací teď leží z velké části pod křivkou odpovídající operacím otevřeným. Rovněž medián (1406 dnů) a střední doba přežití (1703 dnů) u této metody jsou nižší než u operací otevřených, jak ukazuje Tabulka 6.16.

Tabulka 6.16. Mediány a střední doby přežívání – karcinom kolon (366 případů)

Operační technika	Střední doba přežívání				Medián			
	Odhad	Směrodat. odchylka	95% konfidenční interval		Odhad	Směrodat. odchylka	95% konfidenční interval	
			Dolní hranice	Horní hranice			Dolní hranice	Horní hranice
Otevřená	1765,00	107,09	1555,11	1974,89	1619	232,57	1163,16	2074,84
Laparoskopická	1702,97	117,40	1472,86	1933,07	1406	229,84	955,51	1856,49
Dohromady	1745,40	81,12	1586,41	1904,39	1471	160,30	1156,82	1785,19

Breslowovův ani log-rank test však neshledal rozdíly mezi dobou přežívání u těchto dvou operačních technik statisticky významné (viz Tabulka 6.17). Laparoskopické operace prováděné na chirurgické klinice Fakultní nemocnice Ostrava u pacientů s karcinomem kolon tedy nebudeme z hlediska pooperačního přežívání hodnotit jako horší než otevřené, v žádném případě je však nemůžeme hodnotit jako lepší, jak je tomu ve studii [53], ve které nebyl zohledněn fakt, že studie nebyla randomizovaná.

Tabulka 6.17. Breslowův a log rank test – karcinom kolon (366 případů)

	Chí-kvadrát	Počet stupňů volnosti	p-value
<b>Log rank test</b>	,124	1	,724
<b>Breslowův test</b>	,449	1	,503

### 6.4.3 Vyhodnocení výsledků operací v oblasti rekta

Pacientů s karcinomem rekta bylo celkem 309, z toho 201 mužů a 108 žen. Jejich věk se pohyboval v rozmezí 33-84 let. I zde nás zajímalo, jak se liší doba přežívání laparoskopických a otevřených operací. Nejprve byly Kaplan-Meierovy odhady křivek přežití sestrojeny na základě všech 309 vícerozměrných pozorování. Počty cenzorovaných a necenzorovaných případů v obou skupinách vidíme v Tabulce 6.18.

Tabulka 6.18. Počty cenzorovaných pozorování – karcinom rekta (309 případů)

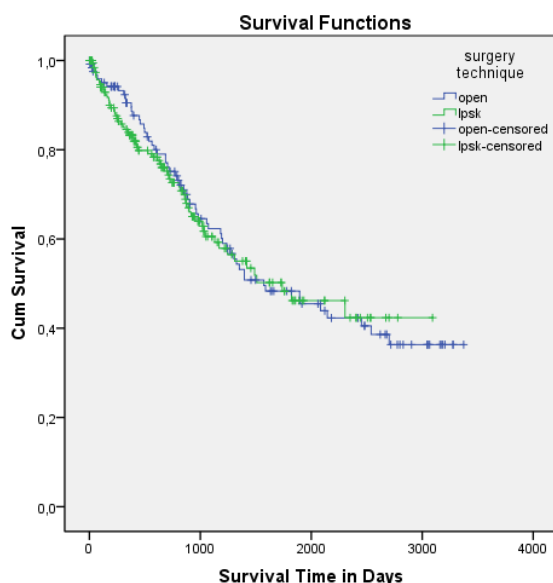
Operační technika	Celkem	Necenzorováno	Cenzorováno	Cenzorováno (%)
<b>Otevřená</b>	120	58	62	51,7%
<b>Laparoskopická</b>	189	65	124	65,6%
<b>Celkem</b>	309	123	186	60,2%

Z Tabulky 6.19, ve které jsou uvedeny mediány a střední hodnoty doby přežití u obou skupin, není patrné, zda některá operační technika vykazuje lepší výsledky. Střední doba přežívání je větší u otevřených operací (1902 dnů oproti 1809 dnům u operací laparoskopických), zatímco medián je větší u laparoskopických operací (1739 dnů oproti 1572 dnům u operací otevřených).

Tabulka 6.19. Mediány a střední doby přežívání – karcinom rekta (309 případů)

Operační technika	Střední doba přežívání				Medián			
	Odhad	Směrodat. odchylka	95%-ní konfidenční interval		Odhad	Směrodat. odchylka	95%-ní konfidenční interval	
			Dolní hranice	Horní hranice			Dolní hranice	Horní hranice
<b>Otevřená</b>	1901,74	128,83	1649,24	2154,24	1572	346,60	892,70	2251,34
<b>Laparoskopická</b>	1809,15	117,17	1579,49	2038,80	1739	413,79	927,97	2550,03
<b>Dohromady</b>	1887,27	91,90	1707,14	2067,40	1572	251,12	1079,81	2064,19

Že se obě operační techniky v době přežívání příliš neliší, dokládá i Obrázek 6.3 s Kaplan-Meierovými odhady jejich křivek přežití.



Obrázek 6.3. Křivky přežití – karcinom rekta (309 případů)

Jelikož mají tyto křivky přibližně stejný průběh, můžeme předpokládat, že v době přežívání není mezi oběma operačními technikami statisticky významný rozdíl. Tento závěr byl potvrzen Breslowovým i log-rank testem, jejichž výsledky vidíme v Tabulce 6.20.

Tabulka 6.20. Breslowův a log rank test – karcinom rekta (309 případů)

	Chí-kvadrát	Počet stupňů volnosti	p-value
<b>Log rank test</b>	,041	1	,839
<b>Breslowův test</b>	,458	1	,498

Pro verifikaci tohoto závěru byla opět aplikována tendenční skóre. Byla přitom použita stejná skupina prediktorů úmrtí jako v případě karcinomu kolon. Na základě tendenčních skóre vypočtených podle vzorce (6.7) byl z původního souboru proveden výběr čítající 200 pacientů, seskupených do dvou stejně velkých skupin, které byly vyvážené z hlediska tendence pacientů k pooperačnímu úmrtí. Tím se staly obě skupiny pacientů srovnatelné bez nutnosti randomizace.

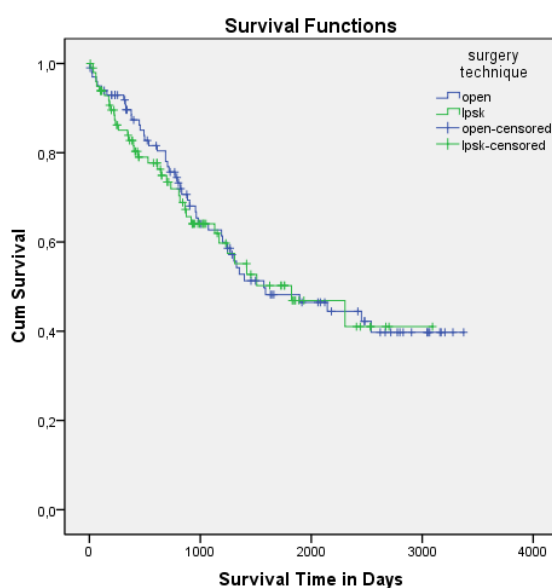
Podíl cenzorovaných případů činil v tomto zúženém výběru 58,5%, ve skupině 0 (otevřená operace) 54,0% a ve skupině 1 (laparoskopická operace) 63,0%. Mediány a střední doby přežití pro obě skupiny jsou prezentovány v Tabulce 6.21.

Tabulka 6.21. Mediány a střední doby přežívání – karcinom rekta (200 případů)

Operační technika	Střední doba přežívání				Medián			
	Odhad	Směrodat. odchylka	95% konfidenční interval		Odhad	Směrodat. odchylka	95% konfidenční interval	
			Dolní hranice	Horní hranice			Dolní hranice	Horní hranice
Otevřená	1938,97	144,47	1655,80	2222,13	1572	427,49	734,12	2409,88
Laparoskopická	1803,29	152,78	1503,84	2102,74	1822	492,57	856,57	2787,43
Dohromady	1917,55	110,33	1701,31	2133,80	1572	347,69	890,53	2253,47

Tabulka nevypovídá o delší době přežívání u žádné z operačních technik. Střední doba přežívání je větší u otevřené techniky (1939 dnů), ale medián u techniky laparoskopické (1822 dnů). Rozdíly v těchto charakteristikách mezi jednotlivými skupinami navíc nejsou nikterak velké a jejich konfidenční intervaly se výrazně překrývají.

Kaplan-Meierovy křivky přežití pro obě skupiny jsou zachyceny na Obrázku 6.4. I zde je vidět, že rozdíly mezi oběma skupinami jsou minimální.



Obrázek 6.4. Křivky přežití – karcinom rekta (200 případů)

Naše závěry byly potvrzeny Breslowovým i log-rank testem, které neshledaly rozdíly mezi dobou přežívání u laparoskopických a otevřených operací v oblasti rekta statisticky významné (viz Tabulka 6.22). Při vyhodnocování operačních záznamů v případě karcinomu rekta jsme tedy došli ke stejným závěrům jako studie [53].

Tabulka 6.22. Breslowův a log rank test – karcinom rekta (200 případů)

	Chí-kvadrát	Počet stupňů volnosti	p-value
<b>Log rank test</b>	,083	1	,774
<b>Breslowův test</b>	,323	1	,570

#### 6.4.4 Shrnutí

Tato studie se zabývala porovnáním dlouhodobého přežívání laparoskopických a otevřených operací kolorekta. Analyzovaný soubor obsahoval údaje o 850 pacientech s diagnózou kolorektálního karcinomu, kteří byli v letech 2001-2009 operováni na chirurgické klinice Fakultní nemocnice Ostrava. Zvlášť byly hodnoceny výsledky operací v oblasti kolon a zvlášť v oblasti rekta. K sestrojení odhadů křivek přežití byla použita Kaplan-Meierova metoda, rozdíly mezi dobami přežívání byly vyhodnoceny Breslowovým a Mantel-Coxovým (log-rank) testem.

Stejnou problematikou se už dříve zabývala studie [53], která však neřešila problém randomizace. Podle jejích závěrů byly laparoskopické operace významně lepší v délce přežívání u operací v oblasti kolon, v případě operací v oblasti rekta pak byly obě operační techniky ekvivalentní.

Jak se ale ukázalo díky použití tendenčních skóre, nebyly porovnávané skupiny pacientů rovnocenné v důležitých charakteristikách, které mají na pooperační přežívání významný vliv. U operací v oblasti kolon bylo ve skupině operované otevřenou technikou větší procento rizikových pacientů, což bylo příčinou častějších úmrtí v této skupině a vedlo k nesprávným závěrům o kratší době přežívání této operační techniky.

Aplikace tendenčních skóre umožnila pořídit z původního datového souboru výběr užší, ve kterém byly obě porovnávané skupiny rovnocenné ve smyslu tendence pacientů k úmrtí po provedené operaci, čímž byla zajištěna větší objektivita výsledků. Podle závěrů získaných po této tzv. pseudorandomizaci se laparoskopická a otevřená operační technika neliší v délce přežívání ani u operací v oblasti rekta, ani u operací v oblasti kolon.

## 7 Závěr

Hlavním cílem této dizertační práce bylo statistické vyhodnocení výsledků kolorektálních operací prováděných v letech 2001-2009 na chirurgické klinice Fakultní nemocnice Ostrava. Tyto operace jsou obecně prováděny dvěma způsoby – otevřeně a laparoskopicky. Laparoskopické techniky jsou obecně spojovány s menším operačním stresem a lepším pooperačním průběhem, nicméně existuje i mnoho negativních faktorů, které s sebou jejich užití přináší. Patří sem zejména rizika kapnoperitonea, vliv extrémního polohování pacientů u některých typů operačních výkonů, možné prodloužení operačního času a také riziko konverze – přechodu na otevřenou operační techniku.

Snaha vybrat pro konkrétního pacienta co nejvhodnější operační postup pak vede k celé řadě studií. Jejich cílem je zejména objektivně porovnat výsledky obou operačních technik, nalézt rizikové faktory konverze a pooperační morbiditu a mortality a také vytvořit co nejspolehlivější modely pro jejich predikci. Součástí tohoto výzkumu je i tato dizertační práce.

Analyzovaná data byla zaznamenána v databázi MS Excel a zpracována programy MS Excel 2003, Delphi 7, SPSS verze 18 (PASW Statistics 18.0), STATGRAPHICS Plus 5.0 a NCSS 2004. Jako hlavní nástroj pro jejich statistické vyhodnocení byly použity metody diskriminační analýzy, jejichž podrobný a ucelený přehled je rovněž součástí této práce.

Nejprve byl metodami logistické regrese generován model pro predikci morbiditu chirurgických pacientů, podstupujících otevřenou kolorektální operaci ve specifických podmínkách Fakultní nemocnice Ostrava. Při stanovení klasifikačního pravidla byl použit stejný princip, na kterém je založen model POSSUM, převzatý z referencí. Ten používá pro predikci morbiditu dva nezávislé prediktory - fyziologické a operační skóre pacienta. Po rekaliibraci jeho parametrů jsme získali model, který je schopen předpovídat pooperační komplikace pacientů podstupujících otevřenou kolorektální operaci s úspěšností 72%. Takováto informace pak má význam jak pro pacienta tak pro zainteresovaný zdravotnický personál.

Dalším předmětem zkoumání bylo vyšetřování příčin konverze laparoskopických operací kolorekta. Metody diskriminační analýzy byly použity pro nalezení rizikových faktorů konverze a k vytvoření modelu pro její predikci. Jako potenciální rizikové faktory konverze byly pro analýzu vybrány veličiny: pohlaví, body mass index, ASA klasifikace, stádium nádoru, počet předchozích operací a závažnost operačního výkonu.

Pro tvorbu predikčního modelu byla použita jak logistická regrese, tak normální

diskriminační analýza. Model logistické regrese odvozený z původního datového souboru měl úspěšnost klasifikace 91,7%. Jelikož však zařazoval špatně všechny konvertované pacienty, nedá se používat v praxi. Model získaný metodou normální diskriminační analýzy pak měl spolehlivost 61,6% a model logistické regrese modifikovaný použitím tendenčních skóre 58,9%.

Diskriminační analýza sice neshledala vybrané faktory postačující pro tvorbu dostatečně spolehlivého predikčního modelu, nicméně označila faktory, které mají na konverzi největší vliv. Patří sem zejména ASA klasifikace, u které bylo prokázáno, že její vyšší hodnoty nemají za následek větší riziko konverze, jak se všeobecně předpokládá. Pacienty s vysokým ASA koeficientem tedy není nutné striktně vyřazovat z laparoskopických operací, jak to doporučují některé studie. Dalším významným rizikovým faktorem se podle očekávání stala závažnost operačního výkonu. S rostoucí závažností operačního výkonu se zvyšuje i riziko konverze, což znamená, že pro rozsáhlejší operační výkony je vhodnější volit otevřenou operační techniku.

Posledním úkolem bylo porovnat laparoskopickou a otevřenou techniku z hlediska délky přežívání. Jelikož diagnóza většiny pacientů operovaných v oblasti kolorekta je kolorektální karcinom, (v našem souboru byl jeho podíl 82%), hraje tento faktor při výběru operační metody nejdůležitější roli.

K porovnání doby přežití byly použity Kaplan-Meierovy odhady křivek přežití, rozdíly mezi nimi byly testovány Breslowovým a Mantel-Coxovým (log-rank) testem. Pacienti s kolorektálním karcinomem byli pro analýzu rozděleni do dvou skupin a zvlášť byly hodnoceny výsledky v oblasti kolon a zvlášť v oblasti rekta. Jelikož naše studie nebyla randomizovaná, byla data nejprve upravena aplikací tzv. tendenčních skóre.

Porovnáním doby přežití u laparoskopické a otevřené operační techniky se zjistilo, že obě techniky jsou v tomto směru ekvivalentní. Žádné signifikantní rozdíly v době přežívání nebyly shledány ani u operací v oblasti kolon, ani u operací v oblasti rekta. Nepotvrdil se tak závěr předchozí studie prováděné na stejném oddělení s tímž cílem, která vyhodnotila dobu přežívání u laparoskopických operací v oblasti kolon jako významně delší než u operací otevřených. Tato studie však nijak neřešila problém randomizace, závěry naší studie lze tedy považovat za validnější.

V této části práce bylo názorně ukázáno, že nerandomizovaná lékařská data nelze analyzovat bez předchozích úprav, které by zajistily alespoň jakousi „dodatečnou randomizaci“ a přispěly tak k zobektivnění závěrů. Použitá metoda aplikace tendenčních skóre pak může být vodítkem, jak takovouto „pseudorandomizaci“ provést.



## Conclusion

The main aim of this thesis was to statistically evaluate the results of colorectal operations performed at the Clinic of Surgery of the Faculty Hospital Ostrava from 2001 to 2009. In general, two methods are used to carry out these operations – laparoscopic and open. Laparoscopic techniques are generally associated with less operative trauma and more favourable post-operative course,

nevertheless there are also many negative factors in using them. These factors include especially risk of capnoperitoneum, influence of extreme patients' positioning during certain types of surgical interventions, possible extension of operative time and also risk of conversion of laparoscopic to open surgery.

Numerous medical studies have been conducted to find the most suitable operation technique for a particular patient. Their goals lie especially in objective comparison of results of both the surgical techniques, in finding risk factors of conversion, postoperative morbidity and mortality and also in creating reliable models for their prediction. This thesis wishes to be a useful contribution to the research.

The analyzed data were recorded in MS Excel database and processed in MS Excel 2003, Delphi 7, SPSS version 18 (PASW Statistics 18.0), STATGRAPHICS Plus 5.0 and NCSS 2004. Discriminant analysis methods, the detailed and complete overview of which is included in this thesis, were used as the main tool for their statistical evaluation.

First, logistic regression methods were used to generate morbidity prediction model of surgical patients undergoing open colorectal surgery under the specific conditions of the Faculty Hospital Ostrava. The same principle, which the POSSUM model (adopted due to references) is based on, was used to set the classification rule. This model uses two independent predictors to prognosticate morbidity - physiological and operative score of a patient. After recalibration of its parameters we obtained a model which is capable of predicting postoperative complications of patients undergoing an open colorectal surgery with 72% success rate. Such information is important for both the patient and hospital personnel involved.

Another subject of this study was to investigate the causes of conversion of laparoscopic colorectal operations. Discriminant analysis methods were used to identify conversion risk factors and to create a prediction model of conversion. The following variables were chosen for the analysis as potential risk factors of conversion: gender, body mass index, ASA classification, tumour stadium, number of previous operations and operation severity.

Logistic regression as well as normal discriminant analysis were used to create the prediction model. The logistic regression model derived from the original data file had 91.7% classification success rate. However, as it classified all converted patients incorrectly, it cannot be used in practice. The model acquired from the normal discriminant analysis methods reached 61.6% success rate and logistic regression model modified by the use of propensity scores reached 58.9% success rate.

Although discriminant analysis has not found the chosen factors sufficient enough to create a reliable prediction model, it has managed to identify factors that have the greatest impact on conversion. ASA classification belongs to the most important factors. It was proved that its higher values do not result in higher risk of conversion, as generally supposed. Therefore there is no need to exclude patients with a high ASA coefficient from a laparoscopic surgery strictly, as recommended in some studies. As expected, operation severity was determined to be another important risk factor. The risk of conversion rises together with the growing operation severity, which means that in case of large bowel operations, an open surgical technique is preferable to choose.

The last task was to compare the laparoscopic and the open technique from the point of survival time view. Since the diagnosis of most patients undergoing colorectal surgery is colorectal carcinoma, (its share was 82% in our study), this factor plays the most important role as far as which operation method to choose.

The Kaplan-Meier estimators of survival functions were used to compare the survival times. The differences between them were tested, using the Breslow and the Mantel-Cox (log-rank) tests. For the analysis, patients with colorectal carcinoma were divided into two groups and the results of colon and rectal operations were assessed separately. As our study was not randomized, the data were processed with application of propensity scores first.

Comparing survival time, laparoscopic and open surgical techniques were found equivalent. No significant differences were found in survival times of neither of colon nor rectal operations. The conclusion presented in the previous study carried out at the same department with the same goal, stating the survival time after laparoscopic colon operations is significantly longer than the survival time after open colon operations, has not been confirmed. That study did not take the problem of randomization into account, thus the findings of our study can be regarded as more valid.

This part of study clearly shows that non-randomized medical data cannot be analyzed without previous arrangements which would provide at least a sort of "additional randomization" and which would contribute to higher objectivity of conclusions. The applied method of propensity score analysis could be used as a guide, how to perform such a "pseudorandomization".

## Literatura a odkazy

- [1] Bendet, S. *Laparoskopische Chirurgie an der Gallenblase*. In: WikiSkripta, projekt sítě lékařských fakult MEFANET. [online]. ISSN 1804-6517. [cit. 2012-05-22]. Dostupné z: [http://www.wikiskripta.eu/index.php/Laparoskopická\\_chirurgie](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Laparoskopická_chirurgie).
- [2] Kelling, G. Über Oesophagoskopie, Gastroskopie und Koelioskopie. *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1901, **49**, 21.
- [3] Jacobeus, H.Ch. Possibility of the use of the cystoscope for investigation of serous cavities. *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1910, **57**, 2090-2092.
- [4] Semm, K. Endoscopic appendicectomy. *Endoscopy*. 1983, **15**, 59-64.
- [5] Mouret, P. La cholecystectomie laparoscopique a 4 ans. La coeliochirurgie tient une solide tete de pont. *Lyon Chirurgical*. 1991, **87**(2), 179-182.
- [6] Pařha, J., Louda, V. a Krbec, J. Naše první zkušenosti s laparoskopickou cholecystektomií. *Rozhledy v Chirurgii*. 1992, **71**, 377-381.
- [7] Dostalík, J., Květenský, M., Mrázek, T. a Martínek, L. První zkušenosti s laparoskopickou cholecystektomií. *Rozhledy v Chirurgii*. 1992, **71**, 373-377.
- [8] Veldkamp, R., Gholghesaei, M., Bonjer et al. Laparoscopic resection of colon cancer: Consensus of the European Association of Endoscopic Suregry. *Surgical Endoscopy*. 2004, **18**, 1163-1185.
- [9] Lacy, A.M., Garcia-Valdecasas, J.C., Delgado, S. et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: a randomised trial. *The Lancet*. 2002, **359**, 2224-2229.
- [10] Nelson, H. A comparasion of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. The clinical outcomes of surgical therapy study group. *The New England Journal of*

[Medicine. 2004, 350, 2050-2059.](#)

[11] Abraham, N.S., Young, J.M. a Solomon, M.J. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. [British Journal of Surgery. 2004, 91, 1111-1124.](#)

[12] Martínek, L., Dostalík, J., Vávra, P. et al. Implementation of POSSUM Scoring System in Assessing Morbidity after Laparoscopic Colorectal Surgery. [Rozhledy v Chirurgii. 2008, 87, 26-31.](#)

[13] Bonjer, H.J., Hazebroek, E.J., Kazemier, G. et al. Open versus closed establishment of pneumoperitoneum in laparoscopic surgery. [British Journal of Surgery. 1997, 84, 599-602.](#)

[14] Gutt, C.N., Oniu, T., Mehrabi, A. et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. [Digestive Surgery. 2004, 21, 95-105.](#)

[15] Hirvonen, E.A., Poikolainen, E.O., Paakkonen, M.E. a Nuutinen, L.S. The adverse hemodynamic effects of anesthesia, head-up tilt, and carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. [Surgical Endoscopy. 2000, 14, 272-277.](#)

[16] Magrina, J.F. Complications of laparoscopic surgery. [Clinical Obstetrics and Gynecology. 2002, 45, 469-480.](#)

[17] Rauh, R., Hemmerling, T.M., Rist, M. a Jacobi, K.E. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. [The Journal of Clinical Anesthesia. 2001, 13, 361-365.](#)

[18] Marusch, F., Gastinger, I., Schneider, C. et al. Importance of conversion for results obtained with laparoscopic colorectal surgery. [Diseases of the Colon & Rectum. 2001, 44, 207-214.](#)

[19] Le Moine, M.C., Fabre, J.M., Vacher, C., et al. Factors and consequences of conversion in laparoscopic sigmoidectomy for diverticular disease. *British Journal of Surgery.* 2003, 90, 232-236.

- [20] Chan, A.C.Y., Poon, J.T.C., Fan, J.K.M. et al. Impact of conversion on the long-term outcome in laparoscopic resection of colorectal cancer. [\*Surgical Endoscopy\*. 2008, \*\*22\*\*, 2625-2630.](#)
- [21] Guillou, P.J., Quirke, P., Thorpe, H. et al. MRC CLASSIC trial group: Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer: multicentre, randomised controlled trial. [\*The Lancet\*. 2005, \*\*365\*\*, 1718-1726.](#)
- [22] Copeland, G.P., Jones, D. a Walters, M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. [\*British Journal of Surgery\* . 1991, \*\*78\*\*, 356-360.](#)
- [23] Rosenbaum, P.R. a Rubin D.B. The central role of the propensity score in observational studies for casual affects. [\*Biometrika\*. 1983, \*\*70\*\*, 41-55.](#)
- [24] Tekkis, P.P., Senagore, A.J. a Delaney, C.P. Conversion rates in laparoscopic colorectal surgery. A predictive model with 1253 patients. [\*Surgical Endoscopy\*. 2005, \*\*19\*\*, 47-54.](#)
- [25] Sagar, P.M., Hartley, M.N., Mancey-Jones, B. et al. Comparative audit of colorectal resection with the POSSUM scoring system. [\*British Journal of Surgery\*. 1994, \*\*81\*\*, 1492-1494.](#)
- [26] Sagar, P.M., Hartley, M.N., MacFie, J. et al. Comparison of individual surgeon's performance: Risk-adjusted analysis with POSSUM scoring system. [\*Diseases of the Colon & Rectum\*. 1996, \*\*39\*\*, 654-658.](#)
- [27] Tekkis, P.P., Kocher, H.M., Bentley, A.J.E. et al. Operative mortality rates among surgeons: comparison of POSSUM and P-POSSUM scoring systems in gastrointestinal surgery. [\*Diseases of the Colon & Rectum\*. 2000, \*\*43\*\*, 1528-1534.](#)
- [28] Martínek, L. [\*Aplikace specializovaných skórovacích systémů pro objektivizaci rizik laparoskopických operací kolorekta\*. Ostrava, 2006. Doktorská disertační práce. Chirurgická klinika Fakultní nemocnice s poliklinikou Ostrava.](#)
- [29] Adamina, M., Guller, U., Weber W.P. a Oertli, D. Propensity scores and the surgeon.

*British Journal of Surgery* . 2006, **93**, 389-394.

[30] Hosmer, D., Lemeshow, S. a May, S. *Applied Survival Analysis*, Second Edition. Hoboken: Wiley Series in Probability and Statistics, 2008. ISBN 978-0-471-75499-2.

[31] Cox, D.R. a Oakes, D. *Analysis of Survival Data*. London: Chapman and Hall, 1984. ISBN 0-412-24490-X.

[32] Kaplan, E.L. a Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958, **53**, 457-481.

[33] Kalbfleisch, J.D. a Prentice, R.L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Hoboken: Wiley Series in Probability and Statistics, 1980. ISBN 0-471-05519-0.

[34] Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*. 1966, **50**, 163-170.

[35] Breslow, N.E. Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics*. 1974, **30**, 89-99.

[36] Breslow, N.E. A generalized Kruskal-Wallace test for comparing K samples subject to unequal patterns of censorship. *Biometrika*. 1970, **57**, 579-594.

[37] Hebák, P., Hustopecký, J., Jarošová, E. a Pecáková, I. *Vícerozměrné statistické metody. [I]*. Praha: Informatorium, 2004. ISBN 80-7333-025-3.

[38] Huberty, C.J. a Olejnik S. *Applied MANOVA and Discriminant Analysis*. New York: Wiley Interscience, 2006. ISBN 0-471-46815-0.

[39] Neil H.T. *Applied Multivariate Analysis*. New York: Springer-Verlag, 2002. ISBN 0-387-95347-7.

[40] Kachigan, S.K. *Multivariate Statistical Analysis*. New York: RADIUS PRESS, 1991. ISBN 0-942-15491-6.

- [41] Hebák, P., Hustopecký, J., Pecáková, I. et al. [\*Vícerozměrné statistické metody \[3\].\*](#) Praha: Informatorium, 2007. ISBN 80-7333-039-3.
- [42] Hosmer, D.W. a Lemeshow, S. [\*Applied Logistic Regression.\*](#) New York: Wiley-Interscience, 2000. ISBN 0-471-35632-8.
- [43] Komárek, A. [\*Porovnání tří modelů.\*](#) Praha, 2000. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Matematicko-fyzikální fakulta.
- [44] Gnanadesikan, R. [\*Statistical Data Analysis of Multivariate Observations.\*](#) New York: Wiley, 1977. ISBN 0-471-30845-5.
- [45] Madansky, A. [\*Prescriptions for Working Statisticians.\*](#) New York: Springer, 1988. ISBN 0-387-96627-7.
- [46] Marida, K.V., Kent, J.T. a Bibby, J.M. [\*Multivariate Analysis.\*](#) London: Academic Press, 1979. ISBN 0-124-71250-9.
- [47] Everitt, B.S. a Hand, D.J. [\*Finite Mixture Distributions.\*](#) London: Chapman and Hall, 1981. ISBN 0-412-22420-8.
- [48] Titterington, D.M., Smith, A.F.M. a Makov, U.E. [\*Statistical Analysis of Finite Mixture Distributions.\*](#) New York: John Wiley, 1985. ISBN 0-471-90763-4.
- [49] Yong, L., Deane, M., Monson, J.R. a Darzi, A. Systematic review of laparoscopic surgery for colorectal malignancy. [\*Surgical Endoscopy.\*](#) 2001, **15**, 1431-1439.
- [50] Pilarsky, A.J., Saida, Y., Yamaguchi, T. et al. Is obesity a high-risk factor for laparoscopic colorectal surgery? [\*Surgical Endoscopy.\*](#) 2002, **16**, 855-858.
- [51] Sobin, L.H. a Wittekind, Ch. [\*Tnm classification of malignant tumorous.\*](#) New York: J. Wiley, 1997. ISBN 0-471-18486-1.

[52] Bagley, S.C., White, H. a Golomb, B.A. Logistic regression in the medical literature: standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. [\*Journal of Clinical Epidemiology\*. 2001, \*\*54\*\*, 979-985.](#)

[53] Briš, R., Praks, P., Janurová, K., et al.: Survival analysis on data of different surgery techniques to evaluate risk of postoperative complications. In: [\*Journal of Polish Safety and Reliability Association: Summer Safety and Reliability Seminars, SSARS 2011, Volume 1\*. Gdynia, Polsko: Polish Safety and Reliability Association, 2011, 33-38. ISBN: 978-83-925436-2-6.](#)





# Odborná činnost doktorandky

## Odborné publikace na Web of Science

- [1] Rabasová, M., Briš, R. a Kuráňová, P. Modified logistic regression as a tool for discrimination. In: *Reliability, Risk & Safety - Theory and Applications*. Praha: ESREL 2009, 1967-1972. CRC PRESS - TAYLOR & FRANCIS GROUP, 2010, ISBN 978-0-415-55509-8.
- [2] Rabasová, M., Martínek, L. a Briš, R. Use of discriminant analysis for medical data evaluation. In: *Reliability, Risk & Safety: Back to the Future*. Rhodos: ESREL 2010, 237-243. CRC PRESS - TAYLOR & FRANCIS GROUP, 2010, ISBN 978-0-415-60427-7. (čeká se na zařazení do systému)
- [3] Rabasová, M. a Martínek, L. Conversion risk factors in laparoscopic colorectal surgery. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. ISSN: 1895-4588 (Impact Factor 0,673). (přijato k publikování v roce 2012)
- [4] Rabasová, M., Briš, R. a Martínek, L. Propensity score analysis as a tool for randomization in a non-randomized surgical study. *Proceedings of MENDEL 2012, 18th International Conference on Soft Computing, June 27-29, Brno*. ISSN 1803-3814, indexováno v ISI Thomson Reuters & Scopus. (přijato k publikování v roce 2012)

## Další odborné publikace

- [1] Rabasová, M. Risk of morbidity in colorectal surgery. In: *Journal of Polish Safety and Reliability Association: Summer Safety and Reliability Seminars, SSARS 2011, Volume 1*. Gdynia, Polsko: Polish Safety and Reliability Association, 2011, 171-176. ISBN: 978-83-925436-2-6.
- [2] Rabasová, M. Porovnání výsledků laparoskopických a otevřených operací kolorekta. In: *Sborník z 20. semináře Moderní matematické metody v inženýrství*. Dolní Lomná: VŠB - TU Ostrava, 2011, 84-87. ISBN 978-80-248-2517-5.
- [3] Rabasová, M. Užití diskriminační analýzy při vyhodnocování medicínských dat. In: *Sborník z 19. semináře Moderní matematické metody v inženýrství*. Dolní Lomná: VŠB - TU Ostrava, 2010, 124-128. ISBN 978-80-248-2342-3.

[4] Rabasová, M. Modelování rizik chirurgických pacientů. In: *Sborník z 18. semináře Moderní matematické metody v inženýrství*. Dolní Lomná: VŠB - TU Ostrava, 2009, 202-206. ISBN 978-80-248-2118-4.

[5] Rabasová, M. Statistické vyhodnocení účinnosti GNRH analog při léčbě Hodgkinova lymfomu. In: *Sborník z 17. semináře Moderní matematické metody v inženýrství*. Dolní Lomná: VŠB - TU Ostrava, 2008, 167-171. ISBN 978-80-248-1871-9.

[6] Rabasová, M. Vyhodnocení účinnosti GnRH analog při ochraně ovarií během chemoterapie. In: *REQUEST 08 - Sborník konference CQR*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, 2008, 189-200. ISBN 978-80-214-3774-6.

## **Účast na grantech**

[1] Projekt MŠMT ČR programu Výzkumná centra (č. 1M06047) s názvem *Centrum pro jakost a spolehlivost výroby*. Celostátní projekt, hlavní zodpovědný řešitel za VŠB-TU Ostrava – Prof. Ing. Radim Briš, CSc., 2006-2012.

[2] Projekt Centrum excellence IT4Innovations (CZ.1.05/1.1.00/02.0070).